

Université de Neuchâtel — Faculté des Sciences
Laboratoire de Chimie Prof. Dr. M. de Montmollin

Contribution à la préparation de dérivés hétéro-
cycliques par cyclisation d'amines secondaires
dibromées au moyen de substances contenant
le méthylène actif

Thèse

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel
pour obtenir le grade de docteur ès sciences

par

Francis F. Achermann

Thèse N° 4

Imprimerie Thomas & Hubert, Weida (Thur.)

1928

Contribution à la préparation de dérivés hétéro-
cycliques par cyclisation d'amines secondaires
dibromées au moyen de substances contenant
le méthylène actif

Thèse

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel
pour obtenir le grade de docteur ès sciences

par

Francis F. Achermann

Thèse N° 4

Imprimerie Thomas & Hubert, Weida (Thur.)

1928

La Faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel, sur le rapport de M. M. les professeurs M. de Montmollin et H. Rivier, autorise l'impression de la présente thèse sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont contenues.

Neuchâtel, décembre 1927.



Le Doyen:
A. Jaquerod.

A MES CHERS PARENTS



Le présent travail a été exécuté au Laboratoire de Chimie de l'Université de Neuchâtel.

Qu'il me soit permis d'exprimer ici mes sincères remerciements à

Monsieur le Professeur M. de Montmollin

sur l'initiative et sous la direction duquel ces recherches ont été effectuées.

Je lui présente ici toute ma reconnaissance pour son précieux appui durant mes années d'études scientifiques à Neuchâtel, desquelles je conserverai le meilleur souvenir.

Neuchâtel, Juin 1926.

Francis F. Achermann.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Theoretischer Teil	9
A. Einleitung	9
B. Die Ringbildungen von W. H. Perkin	13
1. Der 3-Ring	14
2. Der 4-Ring	14
3. Der 5-Ring	15
4. Der 6-Ring	16
5. Der 7-Ring	18
6. Der Einfluß des Ersatzes von Malonsäureester durch Acetessigester	18
7. Die Kohlenstoffringe vom Standpunkte der Bayerschen Spannungstheorie aus betrachtet	20
C. Verallgemeinerung von Perkins Methode in bezug auf sekundäre dibromierte Amine	21
D. Die sekundären dihalogenierten Amine und speziell diejenigen, die für Forschungen auf dem Gebiete des Chinins von Interesse sind	24
1. Eigenschaften der halogenierten Amine	24
2. Die Vertreter der sekundären dihalogenierten Amine	26
Experimenteller Teil	27
A. Einleitung	27
1. Synthesen von Matile	27
2. Die Synthesen des Verfassers	28
B. Propionaldehyd	30
C. Nitromethan	31
1. Darstellung nach Steinkopf	31
2. Darstellung nach Walden	32
D. α -Nitro- β -Oxybutan	32
E. α -Amino- β -Oxybutan	34
1. Reduktion von Nitrobutanol	34
a) Theoretischer Teil	34
b) Experimenteller Teil	36
2. Darstellung von α -Amino- β -Oxybutan aus Butylenoxyd	40
3. Reduktionsversuche mit Propionaldehydcyanhydrin	43
F. Die Einwirkung von Äthylenoxyd auf Oxybutylamin	46
1. Theoretischer Teil	46
2. Experimenteller Teil	49
3. Unterscheidung der Amine mittelst salpetriger Säure	51

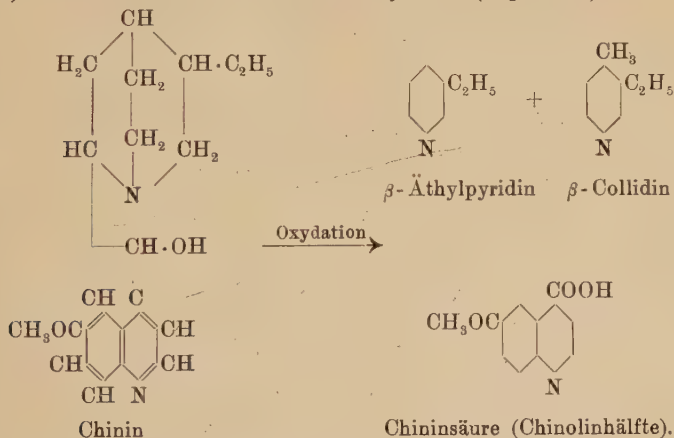
	Seite
G. Äthylierung der Aminoalkohole	53
1. Äthylierung des β -Oxyäthyl- β -Oxybutylamins	53
2. Äthylierung des Di-(β -Oxyäthyl-) β -Oxybutylamins	54
3. Äthylierung des β -Oxybutylamins	55
H. β -Äthoxybutylamin	56
1. Darstellung von Äthylechloräther	56
2. Darstellung von β -Äthoxybutylamin	56
J. Kondensation von Äthylenoxyd mit β -Äthoxybutylamin	57
Übersicht über die verschiedenen Amine	59
Zusammenfassung	61
K. Darstellung von β -Bromäthyl- β -Brombutylamin	62
L. Bromierung der tertiären Amine	64
M. Die Ringbildung von Perkin	66
1. Darstellung des Methylpentamethyldibromids	66
2. Darstellung des Methylhexamethyldicarbonsäureäthers	67
N. Anhang	68
Kondensationsversuche mit γ -Bromacetessigsäureester und γ -Chlor- acetessigsäureester	68
O. Zusammenfassung und Schlußfolgerung	70
Verzeichnis der neuen Körper	72

Theoretischer Teil.

A. Einleitung.

Es ist begreiflich, daß die Alkaloide durch die eigentümlichen physiologischen Wirkungen, welche viele derselben ausüben, schon frühzeitig zu eingehenderen chemischen Forschungen einluden. — Aber sie haben verhältnismäßig lange allen Versuchen, sei es zur Aufklärung ihrer Konstitution, sei es zur synthetischen Darstellung, Widerstand geleistet. Erst gegen Ende des vorigen Jahrhunderts, im Jahre 1886, wurde von Ladenburg¹ die erste vollkommene Synthese eines natürlichen Alkaloids durchgeführt.

Auf dem Gebiete der Chinabasen, Chinin und Cinchonin umfassend, ist W. Königs als der große Pionier zu betrachten. Durch die von ihm und zur selben Zeit von Skraup durchgeführten Spaltungen haben wir Aufschluß erhalten über den Bau des Moleküls der Chinaalkaloide. Dieselben zerfallen nämlich bei energischer Oxydation mit Chromsäure² in γ -Karbonsäuren des Chinolins, resp. p-Methoxychinolins (Cinchonin- und Chininsäure) einerseits und in Derivate des Pyridins (Piperidin) andererseits:



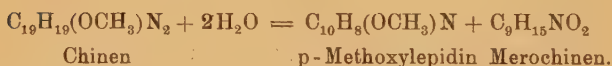
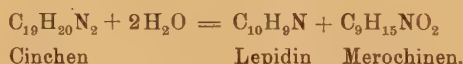
¹ B. 22. 1403, (1889); B. 22, 1904 (1889); B. 39. 2486 (1906).

² Skraup, M. 2. 591 (1881); M. 4, 695 (1883); B. 12, 1106 (1879); B. 16, 2684 (1883).

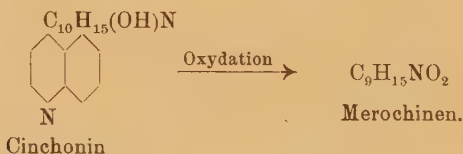
Daraus war zu schließen, daß im Molekül des Chinins eine Verknüpfung von zwei Ringsystemen vorliege: die Chininsäure wurde „Chinolinhälfte“ und das Pyridinderivat nach Skraup¹ als die „zweite Hälfte“ der Chinabase benannt.

Von, dieser Arbeit zugrunde liegendem Interesse ist die „zweite Hälfte“ der Chinaalkaloide, also die Piperidinderivate². Davon verdienen die β - γ -disubstituierten Piperidine wiederum spezielle Aufmerksamkeit. Es ist daher von Interesse den Weg Königs, die Konstitutionsaufklärung der „zweiten Hälfte“ betreffend, näher zu betrachten.

Durch sukzessive Behandlung der Pflanzenbasen mit Phosphor-pentachlorid und alkoholischem Kali³ erhielt er das Cinchen, die Anhydroverbindung des Chinins. Diese beiden Verbindungen liefern durch hydrolytische Spaltung mittelst 20% wässriger Phosphorsäurelösung Lepidin und das nach Königs benannte Merochinen. Die Hydrolyse erfolgt nach folgenden Gleichungen:



Ferner konnte Königs⁴ Merochinen außer durch obengenannte Hydrolyse durch direkte Oxydation des Cinchonins mittels Chromsäure erhalten:



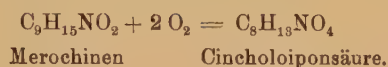
¹ M. 9, 783 (1888).

² Zur Darstellung der „Chinolinhälfte“ besitzen wir heute gute Methoden, dank den Arbeiten von Kaufmann (B. 51, 115) und Rabe (B. 50, 144).

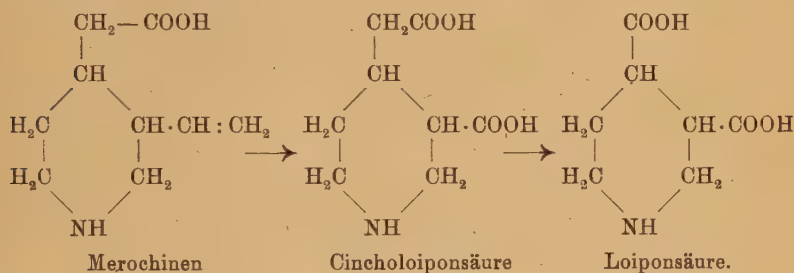
³ Königs und Comstock, B. 17, 1984 (1884); B. 18, 1219 (1885).

⁴ B. 27, 904, 1501 (1894); B. 28, 1986, 3150 (1895); B. 30, 1326, 1332 (1897); A. 347, 143 (1906).

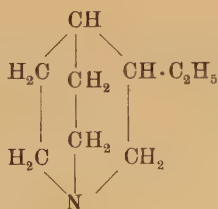
Merochinen läßt sich nun weiter oxydieren zu Cincholoiponsäure:



Letzteres wurde von Skraup¹ durch direkte Oxydation von Cinchonin und Chinin gewonnen. Ferner auch von Wohl² auf rein synthetischem Wege aus Glycerin. Aus der Cincholoiponsäure erhielt Skraup durch weitere Oxydation Loiponsäure, so daß schließlich Merochinen, Cincholoiponsäure und Loiponsäure eine fortlaufende Reihe von Oxydationsstufen der „zweiten Hälfte“ des Cinchonins darstellen:



Königs³ ist noch weiter in die Konstitution der „zweiten Hälfte“ eingedrungen, indem er durch die Synthese des β -Äthylchinuclidins



die Existenzmöglichkeit einer Kohlenstoffbrücke zwischen dem p-Kohlenstoff und dem Stickstoffatom des Piperidinrestes erwies.

¹ B. 28, 15 (1895); M. 17, 365 (1896).

² B. 40, 4685 (1907).

³ B. 37, 3244 (1904); B. 38, 3049 (1905).

Als Nachfolger von Matile, auf demselben Gebiete arbeitend, erhielt ich von Herrn Prof. Dr. M. de Montmollin die Aufgabe, seine Resultate nachzuprüfen und obengenannte Synthese weiter zu verfolgen.

Es soll später jedoch gezeigt werden, auf welche Schwierigkeiten wir bei der Verfolgung unseres Zieles stießen.

Durch die ganze Arbeit hindurch richteten wir ein Hauptaugenmerk auf die Ausbeuten der herzustellenden Produkte.

Ebenso wurde die Arbeit vom finanziellen Standpunkte aus etwas näher beleuchtet. Denn schließlich gewinnt eine Arbeit um so mehr an Interesse, je besser sie verwendbar ist für eine technische Ausarbeitung. Und speziell auf unserem Gebiete wäre es interessant, eine, obige Gesichtspunkte befolgende Synthese zu finden, um dem natürlichen Chinin Konkurrenz machen zu können; und dies um so mehr, als nach den letzten Nachrichten das Chinin von den einzelnen Staaten monopolisiert wird, wie dies schon der Fall in Holland ist.

B. Die Ringbildungen von W. H. Perkin.

Kondensationen mit Ringschlußbildung, im Sinne obiger Gleichung, sind von W. H. Perkin jun. und seinen Mitarbeitern ausgeführt worden. Ihm verdanken wir eine Fülle interessanter Arbeiten auf dem Gebiete der carbozyklischen Verbindungen.

Für seine Synthesen hat Perkin den Malonsäureäthylester und den Acetessigsäureäthylester verwendet.

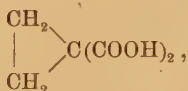
Wie bekannt, enthalten diese beiden Körper die äußerst reaktionsfähige Methylengruppe $\text{CH}_2<$. Dieser Umstand, im Verein mit der Leichtigkeit, mit der sie dargestellt werden können, bedingt es, daß sie zu den wichtigsten Ausgangsprodukten für die organische Synthese geworden sind.

Um von den Arbeiten Perkins einen klaren Begriff zu erhalten, müssen wir uns damit etwas eingehender befassen. Mit Hilfe des obengenannten Malonesters hat er zyklische Di- und Monocarbonsäuren dargestellt; 3-, 4-, 5- 6- und nach langjährigen

Versuchen sogar 7-Ringe, je nachdem die Natrium-Verbindung des Esters mit Äthylendibromid, Trimethylenbromid usw. behandelt wird.

1. Der 3-Ring.

Daß die Ringstruktur nicht immer ganz einwandfrei war, ersehen wir gleich bei der Synthese von der Trimethylen-dicarbon-säure¹,



die durch Einwirkung von Äthylendibromid auf Malonester erhalten wurde. — Die Ringstruktur wurde nämlich von Fittig² angefochten, indem er behauptete, daß sich bei der Synthese — infolge Austritts von HBr aus dem zuerst gebildeten Brompropylmalonester — ungesättigter Vinylmalonester bilde:

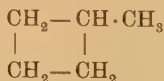


Perkin konnte aber auf Grund der magnetischen Drehung den Beweis erbringen, daß tatsächlich der Trimethylenring vorhanden sein müsse. Ferner fand Perkin in Marburg³ einen Verfechter seiner Anschauung.

Stohmann⁴ gibt eine weitere Synthese für Trimethylen-carbon-säuren an; jedoch werden nach diesem Verfahren noch Tetra- und Pentamethylen-carbonsäuren erhalten.

2. Der 4-Ring.

Als Vertreter des 4-Ringes stellte Perkin das Methylen-tetra-methylen⁵



¹ B. 17, 54, 323 (1884).

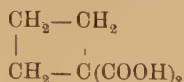
² A. 227, 13.

³ A. 294, 111.

⁴ J. pr. 45, 475 (1892).

⁵ Colmann und Perkin, Soc. 53, 201.

und die 1,1-Tetramethyldicarbonsäure¹

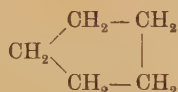


dar.

Nach Kishner² ergibt aber obige Methode Perkins eine schlechte Ausbeute, indem von den zwei Molekülen Natriummalonester nur das eine in Reaktion tritt, während das zweite die Bildung von Pentantetracarbonsäureester — der als Nebenprodukt entsteht — begünstigt. Kishner hat daher das Verfahren abgeändert.

3. Der 5-Ring.

Der fünfgliedrige Kohlenstoffring verdient deshalb großes Interesse, weil nach der Bayerschen Spannungstheorie der Pentamethylenring



der am leichtesten zugängliche und der beständigste von allen gesättigten Kohlenstoffringen sein soll.

Die erste Verbindung des Pentamethylens, welche dargestellt wurde, bildete die Pentamethylen-1,2-dicarbonsäure³, die durch Einwirkung von Trimethyldibromid auf Natriummalonester erhalten wurde. — Der zuerst erhaltene Pentantetracarbonsäureester geht durch Hydrolyse und Kohlensäureabspaltung in die Pentamethyldicarbonsäure über, die in wohlcharakterisierter cis- und trans-Modifikation existiert. Es tritt also bei dieser Synthese erst in letzter Instanz Ringschluß ein.

Durch die Synthese von Tetramethyldibromid⁴ und derjenigen von Methyltetramethyldibromid⁵ konnte obiges Verfahren ver-

¹ Soc. 51, 2; B. 16, 1793 (1883).

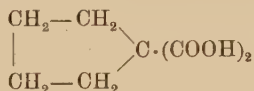
² C. 1905, II, 761.

³ Soc. 51, 244; B. 18, 3246 (1885).

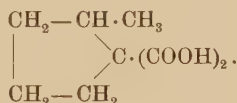
⁴ Ladenburg, B. 19, 780 (1886); Demjanoff, B. 25, 912; Stauß, B. 27, 1228.

⁵ Colman und Perkin, Soc. 53, 185.

einfacht werden. Diese neue Methode liefert direkt 1,1-Pentamethylendicarbonsäure



bzw. Methylpentamethylendicarbonsäure

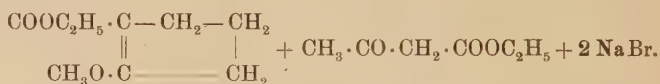


Die letztere Säure wurde ebenfalls von Euler¹ nach einem anderen Verfahren dargestellt.

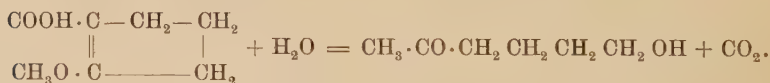
4. Der 6-Ring.

Für unsere Arbeit von größtem Interesse sind die Synthesen der Hexamethylderivate. Als erster Körper wurde die Methylhexamethylencarbonsäure dargestellt².

Kondensiert man Natriumacetessigester mit Trimethylenbromid, so erhält man als einziges Produkt der Reaktion den Methyldehydrohexoncarbonsäureester:



Die aus diesem Äther abgeschiedene Methyldehydrohexacarbonsäure ist die Carbonsäure des inneren Anhydrids des Acetobutylalkohols und erleidet daher beim Kochen folgende Zersetzung:



Der so gebildete Acetobutylalkohol läßt sich durch Reduktion mit Natriumamalgam leicht in das entsprechende γ -Hexylenglykol

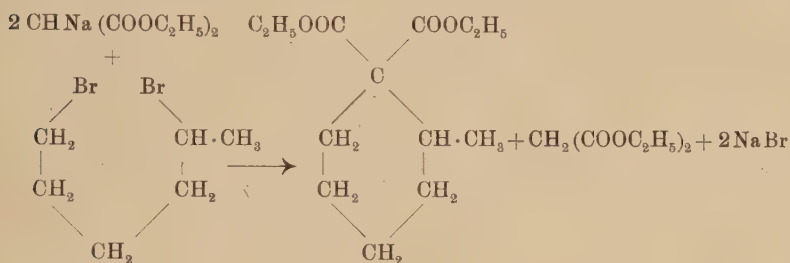
¹ B. 28, 2952 (1895).

² Freer und Perkin, Soc. 53, 202; B. 21, 735 (1888).

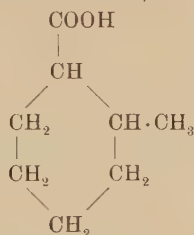
überführen und dieses geht nun beim Kochen mit Bromwasserstoffsäure quantitativ in Methylpentamethylen-dibromid über:



Läßt man dieses Dibromid auf Natrium-Malonsäureester einwirken, so entsteht als Hauptprodukt der Methylhexamethylen-dicarbonsäureester:



Durch Verseifung wird die freie Dicarbonsäure erhalten, die, auf 200° erhitzt, in Kohlensäure und die Monocarbonsäure zerfällt:



Aus der obigen Strukturformel — verglichen mit derjenigen auf Seite 12 — ersehen wir sogleich, daß dies der identische Fall in der carbozyklischen Reihe ist, währenddem wir es mit einem héterozyklischen Derivat zu tun haben.

Hexamethylen-carbonsäure läßt sich ferner nach Haworth und Perkin¹ darstellen aus Pentamethylen-dibromid und Natrium-malonester. Jedoch enthält das nach Gustavson und Demjanoff² sehr mühsam hergestellte Pentamethylen-dibromid 60% Tetra-

¹ Soc. 65, 86; B. 26, 2246 (1893).

² J. pr. 39, 542.

methylen dibromid, so daß bei der Einwirkung auf Natriummalonester beide Säuren zur gleichen Zeit entstehen.

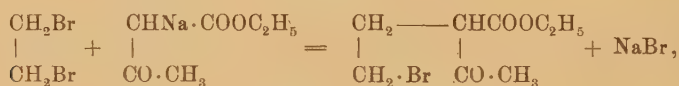
Da ferner ein Weg gefunden wurde¹ Methylpentamethylen dibromid aus dem δ -Hexylenglykol darzustellen, konnte die Methylhexamethylen carbonsäure auch auf diese Art synthetisch hergestellt werden (siehe Ausführung dieser Ringbildung im experimentellen Teil Seite 66).

5. Der 7-Ring.

Zum Schluß sei noch bemerkt, daß es Perkin² gelang, durch Einwirkung von Hexamethylen dibromid auf Natrium-Malonester einen Vertreter des 7-Ringes, die Heptamethylen carbonsäure, darzustellen.

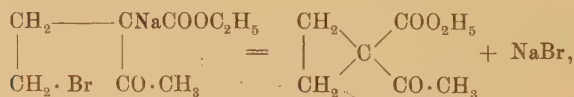
6. Der Einfluß des Ersatzes von Malonsäureester durch Acetessigester.

Wenn bei diesen Synthesen der Malonester durch Acetessigester ersetzt wird, vollzieht sich die Reaktion nicht immer in der gleichen Weise. — Wird z. B. Äthylendibromid mit Natriumacetessigester behandelt, so erfolgt zunächst die Bildung von Bromäthylacetessigester³:



welcher bei weiterer Behandlung mit Natriumäthylat den folgenden beiden Ringbildungen unterliegt:

a) Bildung von Acetyltrimethylen carbonsäureester⁴:



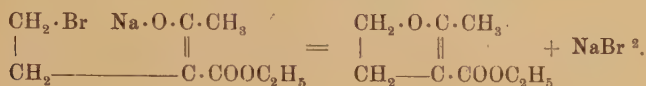
¹ Colman und Perkin, J. 1888, I, 871.

² Soc. 65, 591.

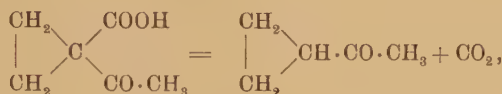
³ Perkin und Freer, Soc. 51, 833.

⁴ Perkin, Soc. 47, 850.

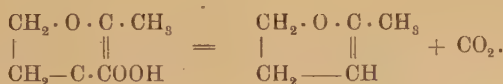
b) Bildung von Methyldehydropentencarbonsäureester¹ (siehe auch Seite 16: Synthese von Hexamethylen-carbonsäure):



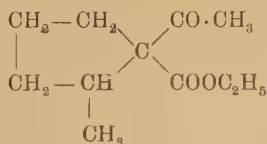
Acetyltrimethylen-carbonsäureester ergibt durch Hydrolyse die freie Säure, welche durch Destillation unter Kohlensäureabspaltung in Acetyltrimethylen übergeht:



während Methyldehydropentencarbonsäureester in gleicher Weise zum Methyldehydropenton, dem inneren Anhydrid des Acetopropylalkohols führt:



Im analogen Falle der Kondensation von Methyltetramethylen-dibromid mit Natriumacetessigester bildet sich 1,2,1-Acetyl-methylpentamethylen-carbonsäureester³

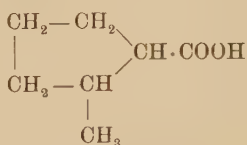


¹ Marshall, Perkin, Soc. 59, 878.

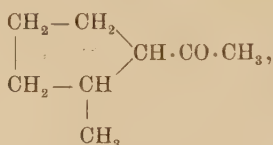
² Bei der Einwirkung von Trimethylenbromid auf Natriumacetessigester wickelt sich aber nur der Prozeß unter a) ab; vom zweiten Produkt unter b) sind auch nicht einmal Spuren vorhanden (Perkin, Soc. 51, 709).

³ Colmann, Perkin, J. 1888, I, 871.

welcher beim Kochen mit alkoholischem Kali zerfällt in Methylpentamethylencarbonsäure—2, 1:



und Methylpentamethylenmethylketon:



wovon letzteres das Hauptprodukt bildet.

Über die ganz gleichen Erfahrungstatsachen bei der Synthese von Hexamethylderivaten mittelst Acetessigester siehe Freer und Perkin¹.

7. Die Kohlenstoffringe vom Standpunkte der Bayerschen Spannungstheorie aus betrachtet.

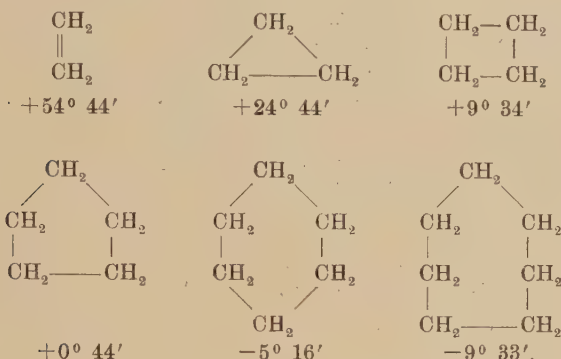
Wenn wir nunmehr bei den oben angeführten Synthesen die Leichtigkeit, mit welcher die Ringe geformt werden, vom Gesichtspunkte der Bayerschen Spannungstheorie aus ins Auge fassen, so können wir folgendes daraus ersehen:

Bei der Einwirkung von Natriummalonester auf Acetylen-, Trimethylen-, Tetramethylen-, Pentamethylen- und Hexamethylen-Dibromid, welche zu Verbindungen des 3-, 4-, 5-, und 7-Kohlenstoffringes führt, wurde beobachtet, daß der 5-Ring sich fast quantitativ bildet, während der 4-Ring in geringerer und der 3-Ring in noch schlechterer Ausbeute entsteht. Der 6-Ring wieder ging in schlechterer Ausbeute als der 5-Ring hervor und der 7-Ring entstand unter außerordentlicher Schwierigkeit².

¹ B. 21, 735 (1888).

² v. Braun, B. 46, 1791 (1913).

Die folgende Tabelle, welche der Bayerschen Abhandlung¹ entnommen ist, gibt die Ablenkung der Affinitäten der C-Atome bei der Bildung der verschiedenen Kohlenstoffringe:



Die Spannungstheorie scheint also genauer zu sein in bezug auf den positiven Spannungswinkel — z. B. vom Äthylen bis und mit Pentamethylen — als in bezug auf die Beständigkeit von Kohlenstoffringen mit negativem Spannungswinkel, wie dies beim Hexamethylen und Heptamethylen der Fall ist.

Über diese Theorien hat L. Ruzicka² in einer Reihe von Mitteilungen, „Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes“, reiches Material veröffentlicht.

Erwähnenswert sind ferner noch die „Regeln“ von Ipatiew³, die Stellung der Br-Atome gegenüber den C-Atomen betreffend.

C. Verallgemeinerung von Perkins Methode in bezug auf sekundäre dibromierte Amine.

Dieser kurze Überblick über die Arbeiten Perkins gibt uns einen Begriff von der großen Tragweite, die eine Verallgemeinerung seiner Methode hätte, angewandt auf sekundäre Dihalogenammine.

¹ B. 18, 2277 (1885).

² Helv. 9, 230, 249, 339, 389, 399, 499, 715, 1008 (1926).

³ C. 1902, II, 106.

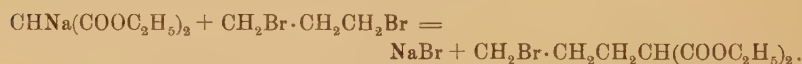
Dies nicht nur für unseren speziellen Fall, um β - γ -disubstituierte Piperidine herzustellen, sondern auch, um allgemein heterozyklische Derivate aufzubauen.

Es wirft sich daher unwillkürlich die Frage auf, warum nicht schon früher Versuche in unserem Sinne, anlehnend an diejenigen Perkins, unternommen worden sind.

Bei der Einwirkung von Dibromparaffinen auf Malonsäureester hat Perkin in allen Fällen halogenfreie Reaktionsprodukte erhalten; also zyklische Dicarbonsäureester und aliphatische Tetracarbonsäureester, je nachdem ein, bzw. zwei Moleküle Malonsäureester mit dem Dibromid in Reaktion getreten sind.

Nun findet aber, wie schon auf Seite 14, Abschnitt 1, erwähnt, unter gewissen Bedingungen eine intermediäre Reaktion statt und es hat auch nicht an vergeblichen Versuchen gefehlt, diese Zwischenphase, den Bromalkylmalonester, festzuhalten. — So strebten z. B. Fittig und Röder¹ die Darstellung von Bromäthylmalonester an. Auch Marburg beschäftigte sich eingehend mit diesem sekundären Reaktionsprodukt².

Willstätter³ gelingt es leicht, bei der Einwirkung molekularer Mengen Natriummalonester und Trimethylenbromid in der Kälte den Brompropylmalonsäureester zu isolieren:



Durch fraktionierte Destillation wird er von den anderen Reaktionsprodukten, dem Tetramethyldicarbonsäureester und dem Pentantetracarbonsäureester getrennt. Die Ausbeute beträgt hingegen nur 30%.

A. Lipp⁴ hat die analogen Versuche mit dem Natrium-Acetessigester ausgeführt, wodurch er zu den diesbezüglichen Bromalkylestern gelangte.

Willstätter hat seinen Ester durch Behandeln mit Brom in den α - δ -Dibrompropylmalonsäureester übergeführt:



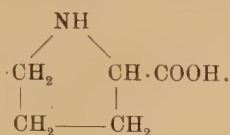
¹ B. 16, 372, 2592; A. 227, 13.

² B. 28, 8; A. 294, 89.

³ B. 32, 1290 (1899); B. 33, 1160; B. 34, 1818; B. 35, 620, 2065; A. 326, 91 (1903).

⁴ B. 18, 3278; B. 22, 1196.

welcher, mit Ammoniak kondensiert, durch Ringschluß die Pyrrolidin-2-carbonsäure ergibt:



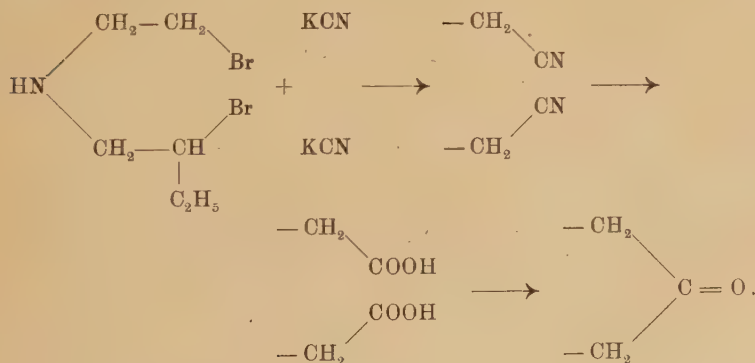
Diese Synthese, die Willstätter zu einem heterozyklischen Derivate führte, ist im weitesten Sinne des Wortes eine Anlehnung an die unsrige. — Bei einem eingehenden Studium der betreffenden Literatur haben wir wohl noch ähnliche Kondensationen zwischen Acetessigester und basischem Material gefunden; diese aber auch noch anzuführen, würde nicht in den eigentlichen Rahmen unserer Arbeit passen. —

Es ist zu erwarten, daß in bezug auf die Beständigkeit der heterozyklischen Ringe auch hier das Gleiche gilt, wie für die carbozyklischen Vertreter.

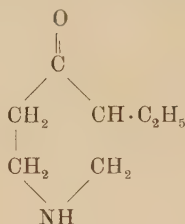
Den Forschern bleibt also hier noch ein weites Wirkungsfeld in bezug auf synthetisches Arbeiten offen; und um das Interesse hiefür zu erwecken, möchten wir nur auf die vielen Pflanzenalkaloide hinweisen, die aus 5- und 6-Heterozyklen aufgebaut sind.

* * *

In dem Falle, wo die Ringbildung mit dem Malonsäureester großen Schwierigkeiten begegnen sollte, könnte unser β -Bromäthyl- β -Brombutylamin als Ausgangsprodukt für folgende Synthese Verwendung finden:



Diese Reaktion würde uns einen Körper von folgender Konstitution liefern:



dem der Name eines β -Äthyl- δ -Piperidon zugelegt werden könnte und uns ebenfalls ein sehr interessantes Ausgangsprodukt für Synthesen in der Piperidinreihe liefern würde.

Die Herstellung des Di-Nitrils würde vorgenommen nach den neuesten Untersuchungen von Martenet¹. — Die Anhydridbildung der dibasischen Säure kommt zustande nach den Ausführungen von Windhaus².

D. Die sekundären dihalogenierten Amine und speziell diejenigen, die für Forschungen auf dem Gebiete des Chinins von Interesse sind.

Wie schon eingangs kurz erwähnt wurde, bildet ein sekundäres, dibromiertes Amin das Hauptausgangsprodukt unserer synthetischen Arbeit. Und die Beschaffung dieses Körpers bildete die hauptsächlichste Schwierigkeit, welche näher in der Entwicklung des experimentellen Teiles dargelegt werden soll.

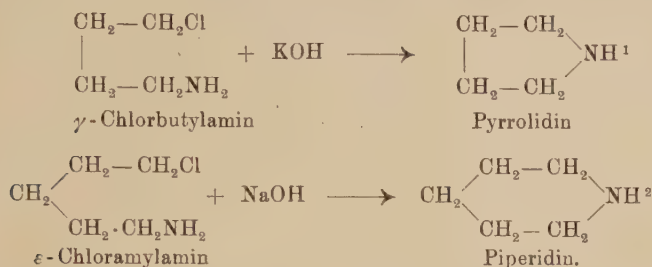
1. Eigenschaften der halogenierten Amine.

Die halogenierten Amine stehen in manchen ihren Eigenschaften, z. B. dem Geruch und der Löslichkeit in Wasser, den nicht substituierten Basen noch ziemlich nahe. Infolge der Beweglichkeit ihrer Halogenatome sind sie äußerst reaktionsfähige Körper. Sie verwandeln sich, wenn Halogen und Amin in 1, 4- oder 1, 5-Stellung

¹ loc. cit.

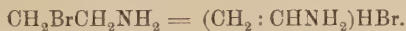
² B. 56, 91 (1923).

sich befindet, sehr glatt in halogenwasserstoffsäure Salze von zyklischen Iminen, wie folgende beide Gleichungen veranschaulichen:



Im freien Zustand sind die halogenierten Amine in der Regel nicht beständig. Die Halogenatome werden leicht ausgetauscht und in Form von Halogenwasserstoff abgespalten, unter der Einwirkung von Silberoxyd oder Alkalien.

Den beiden Spezialisten, Gabriel und Bookmann, die sich Jahre hindurch mit diesen Körpern beschäftigt haben, ist es in keinem einzigen Falle gelungen, eine freie Base in reinem Zustande isolieren zu können; immer erhielten sie — wie schon oben angedeutet — ungesättigte Verbindungen³. — Im Falle des Bromäthylamins erhielt Gabriel⁴ Vinylamin durch folgende Umagerung:



Im Falle des β -Brompropylamins stieß er⁵ auf Isoallylamin:



Paal⁶ hat aus salzsaurem Dibrompropylamin freies Bromallylamin hergestellt, das sich jedoch sofort veränderte:



¹ Gabriel, B. **34**, 3231.

² Gabriel, B. **25**, 421.

³ Wie im experimentellen Teile auf Seite 64 zu sehen ist, ist es uns jedoch gelungen, aus dem Bromhydrat des β -Bromäthyl- β -brombutylamins die freie Base abzuscheiden. Auch mein Kollege, Herr Zolliker, hat aus Bromhydraten hergestellte freie Amine während einiger Zeit bewahren können (siehe E. Zolliker, Thèse, Neuchâtel 1928).

⁴ B. **21**, 1049 (1888).

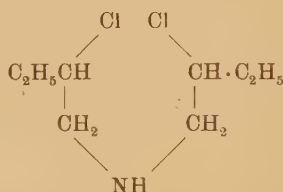
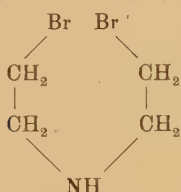
⁵ B. **29**, 2747.

⁶ B. **21**, 3190.

Ebensowenig sind die Bromhydrate dieser Körper leicht zu behandeln, da sie äußerst hygroskopisch sind und eine leicht zerfließliche Masse bilden. In den meisten Fällen wurden daher ihre Analysen in Form von Pikraten oder anderen Derivaten bestimmt.

2. Die Vertreter der sekundären dihalogenierten Amine.

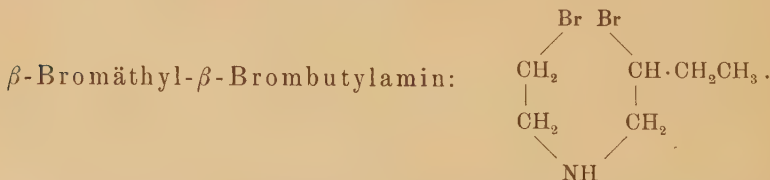
Von den sekundären, dihalogenierten Aminen — das unsrige ausgenommen — die näheres Interesse verdienen und in das Gebiet des Chinins eingreifen, sind Di-(β -Bromäthyl-)Amin und Di-(β -Chlorbutyl-)Amin zu nennen:



Es sind dies — nebenbei bemerkt — die beiden einzigen Vertreter von sekundären dihalogenierten Aminen, die wir in der chemischen Literatur finden können.

Das erstere wird erhalten durch Bromierung von Di-(β -Phenoxyäthyl-)Amin mit rauchender Bromwasserstoffsäure bei 150°. — Das zweite aus Di-(β -Äthoxybutyl-)Amin durch Chlorierung mittelst rauchender Chlorwasserstoffsäure bei 155°.

Beide Produkte werden aber in einer solch schlechten Ausbeute erhalten, daß sie sich als Ausgangsprodukte für eine synthetische Arbeit nicht eignen würden. — Aus diesem Grunde ist es logisch, daß sich das ganze Interesse unserem Körper zuwenden muß, dem



Dieses Produkt nach einem leichten, raschen Verfahren, verbunden mit einer lohnenden Ausbeute, herzustellen, um die weiteren synthetischen Untersuchungen zu erleichtern, war die Hauptaufgabe unserer Arbeit.

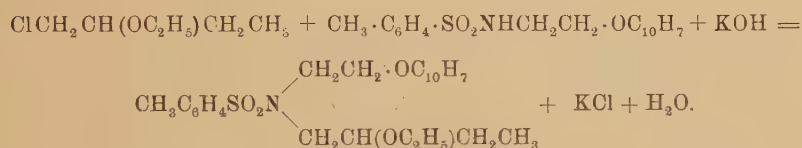
Experimenteller Teil.

A. Einleitung.

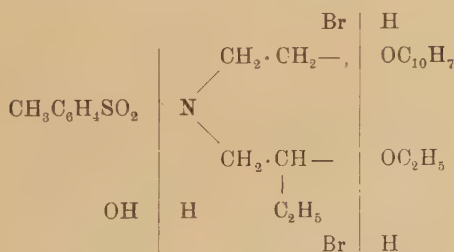
Bevor ich auf den experimentellen Teil meiner Arbeit eingehe, möchte ich einen kurzen Rückblick auf die Arbeiten Matiles werfen, die Darstellung des β -Bromäthyl- β -brombutylamins betreffend. — Zu der Herstellung dieses Körpers hat Matile folgende drei Wege eingeschlagen:

1. Synthesen von Matile.

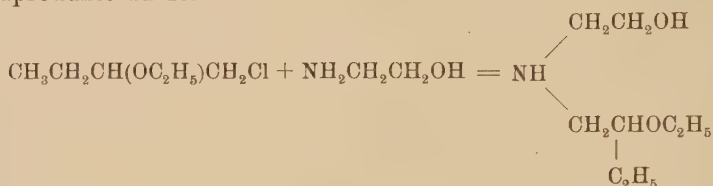
a) Durch Kondensation von Äthylchloräther und p-Toluolsulfamidäthyl- β -naphtyläther gelangte er zum β -Naphtoxyäthyl- β -äthoxybutyl-p-toluolsulfamid, wie folgende Gleichung veranschaulicht:



Die Verseifung und Bromierung obigen Produktes führte ihn zu dem gewünschten β -Bromäthyl- β -brombutylamin:

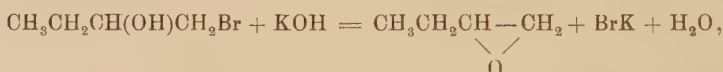


b) Durch Einwirkung von Äthylchloräther auf das Amino-äthanol erhielt er das β -Oxyäthyl- β -brombutylamin, das seinerseits wieder durch Verseifung und Bromierung zu dem gewünschten Endprodukte führt:

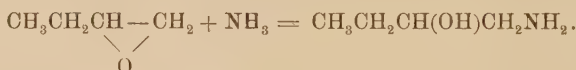


c) Bei seiner dritten Methode gelangte er auf zwei verschiedenen Wegen zum α -Amino- β -oxybutan:

1. Aus seinen Halogenhydrinen stellte er das Butylenoxyd dar:



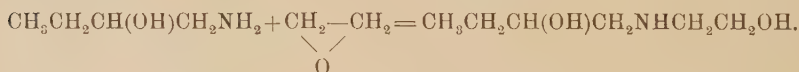
das durch Kondensation mit Ammoniak das Aminobutanol lieferte:



2. Durch Reduktion des Nitrobutanols:



Um das sekundäre Amin, das Oxyäthyloxybutylamin zu erhalten, wurde obiges primäres Amin mit Äthylenoxyd kondensiert:

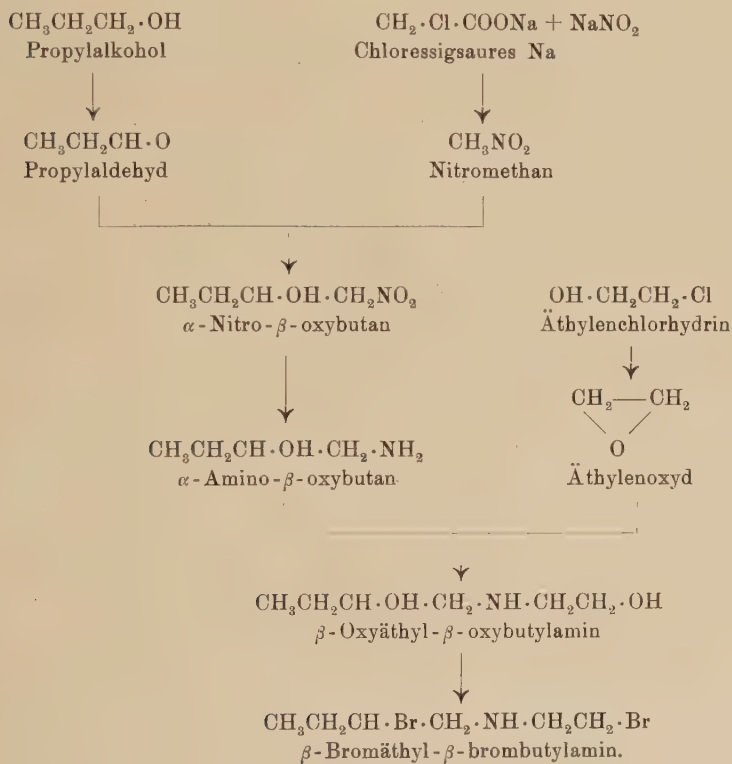


welches durch Bromierung in das gewünschte Bromprodukt übergeht.

2. Die Synthesen des Verfassers.

Von diesen drei Methoden, die zum Teil sehr umständlich sind und andererseits in bezug auf Ausbeuten recht unbefriedigende Resultate lieferten, haben wir den Weg unter c) 2 gewählt.

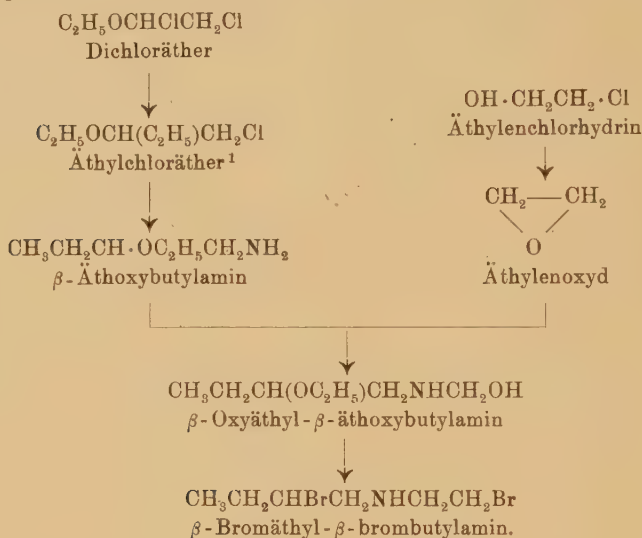
Diese Methode zog deshalb unser Interesse an, weil es sich hier um eine Reaktion — Reduktion aliphatischer Nitrokörper — handelt, die bis jetzt noch sehr wenig studiert worden ist. Die näheren Ausführungen werden wir im betreffenden Kapitel darlegen. Dann auch deshalb, weil diese Methode uns die eleganteste schien, um mit wenigen, gut charakterisierten Zwischenreaktionen zu dem gewünschten Körper zu gelangen, wie es folgende Tabelle zeigt:



* * *

Im Verlaufe der Arbeit sind wir allerdings noch auf eine neue Synthese verfallen. Der Grund dafür ist zu suchen in der Dissonanz unserer Arbeit mit derjenigen Matile's, wie später erörtert werden wird.

Den Weg dieser neuen Synthese wollen wir im folgenden kurz wiedergeben:



Aus diesem Schema ist sofort ersichtlich, daß dieser neuen Methode unbedingt allen andern der Vorzug zu geben ist; denn sie weist die wenigsten Zwischenreaktionen auf und führt so am raschesten zum Ziel. Auch vom Gesichtspunkte der Ausbeuten betrachtet, stellt sie sämtliche anderen Synthesen in den Schatten. In bezug auf die Herstellungskosten wird sie ungefähr unserer alten Methode die Wage halten.

B. Propionaldehyd.

Der Propionaldehyd wurde nach der Methode von Bouveault² dargestellt, die darauf beruht, flüchtige, primäre Alkohole mit Hilfe von fein verteiltem, reduziertem Kupfer als Katalysator in die entsprechenden Aldehyde und Wasserstoff zu zerlegen:



¹ Wir hoffen diesen Körper zukünftig aus dem billigen Butylalkohol darstellen zu können, über das 1,2-Butylenchlorhydrin mit darauffolgender Äthylierung.

² Bl. 4, III, 18.

Mit Hilfe des kontinuierlichen Apparates, der, einmal reguliert, ohne weitere Kontrolle Tag und Nacht in Betrieb gelassen werden kann, fabrizierte ich innerhalb dreimal 24 Stunden 1027 g Propionaldehyd purissimum (zweimal fraktioniert) vom Siedepunkt 49,5°.

Die Ausbeute ist ca. 90%.

Nach der Umsetzung von 1 kg Alkohol konnte ich eine erhebliche Ermüdung des Katalysators beobachten. Es wurden Versuche unternommen, wobei der Katalysator im Rohr belassen, frisch reduziert wurde. Doch bei der Billigkeit des letzteren lohnt es sich, denselben wieder frisch herzustellen.

C. Nitromethan.

Zur Darstellung von Nitromethan habe ich die beiden folgenden Verfahren näher untersucht:

1. Darstellung nach Steinkopf¹.

Dieses Verfahren beruht auf der Umsetzung von α -Halogenfettsäuren mit Natriumnitrit:



Die Ausbeute beträgt 48%. — Ich machte die Beobachtung, daß die Entstehung von Nitromethan um so rascher vor sich geht, je konzentrierter die Reaktionsflüssigkeit gehalten wird. Meine Beobachtung wurde mir indeß auch bestätigt von Wahl². Ich änderte deshalb Steinkopfs Methode dahin ab, daß ich von Anfang an das ganze Gemisch zur Reaktion brachte. — Da ich ferner eine sehr große Löslichkeit des Nitromethans in Wasser konstatierte, destillierte ich möglichst viel Wasser ab, sättigte dieses mit Natriumchlorid und destillierte von neuem. Alle diese Versuche vergrößerten die Ausbeute leider nur um einige Prozent.

¹ B. 42, 3438 (1909).

² Bl. (4) V, 180.

2. Darstellung nach Walden¹.



Walden erhielt eine Ausbeute von 50—57 %₀. Durch Anwendung obiger Erfahrungen — Aussalzen und Destillieren der Wasser — konnte ich die Ausbeute auf 62 %₀ erhöhen.

D. α -Nitro- β -Oxybutan.

Kondensation von Propionaldehyd mit Nitromethan.



Kondensationen in diesem Sinne wurden erstmals von dem Belgier Louis Henry und seinen Schülern ausgeführt, und wir finden in den Jahrgängen 1896—1901 der Bulletin acad. roy. Belgique eine ganze Reihe von Arbeiten veröffentlicht, wo die verschiedensten Nitroparaffine mit aliphatischen Aldehyden zur Reaktion gebracht worden sind.

Im Gegensatz zu aromatischen Aldehyden, die erst in Gegenwart von Kondensationsmitteln — und auch dann noch träge² — reagieren, wirken die aliphatischen Aldehyde heftig auf Nitromethan ein, was sich, je nach der Art der Reaktionsprodukte, in einer mehr oder weniger starken Temperaturerhöhung zu erkennen gibt. — In unserem Falle — Propionaldehyd, Nitromethan — steigt die Temperatur sofort auf 50—60°³.

Da das Verfahren von Henry⁴ zur Darstellung des Nitrobutanols schlechte Ausbeuten lieferte, wurde dieses Produkt, anlehnend an einen analogen Versuch von Staub⁵, folgendermaßen hergestellt:

¹ B. 40, 3214 (1907).

² Posner, C. 1898, I, 1104.

³ Henry, Bl. acad. roy. Belg. (3) 32, 20.

⁴ loc. cit.

⁵ Helv. V. 888.

Zu einem Gemisch von 61 g (1 Mol) Nitromethan, 30 ccm Wasser und einigen Stückchen K_2CO_3 läßt man tropfenweise und unter ständigem Rühren eine Lösung von 58 g (1 Mol) Propionaldehyd in 50 ccm Wasser langsam zufließen. Während 5—6 Stunden wird die Temperatur mittelst Wasserbad auf 50° C gehalten. Es bilden sich zwei Schichten: die untere, ölige enthält das Nitrobutanol von gelbroter Farbe. Nach dem Abkühlen säuert man mit Salzsäure an, extrahiert mit Äther und trocknet denselben über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird das zurückbleibende Öl — 96 g — einer Vakuumdestillation unterworfen.

Bei einem Druck von 12 mm wurden folgende drei Fraktionen erhalten:

- | | | |
|----|--------------------|-------|
| 1. | 45— 85° | 6 g |
| 2. | 95— 98° | 76 g |
| 3. | 110—118° | 12 g. |

Das Nitrobutanol wird als farblose, ölige Flüssigkeit vom Siedepunkt 95—98° (12 mm) erhalten. (Nach Henry 123—125° unter 35 mm; unter 767 mm siedet es bei 204° und erleidet geringe Zersetzung.)

Die Ausbeute an reinem Produkt variierte nach diesem Verfahren von 62—67 %.

Versuche, bei denen die Reaktionsdauer auf 8 Stunden, die Temperatur auf 60° gesteigert wurden, lieferten weniger Nitrobutanol; dafür war aber der Rückstand um so größer. Wahrscheinlich bildeten sich polymere Kondensationsprodukte.

Im Vorlauf war meistens nur Nitromethan enthalten. Und da es einleuchtend ist, daß durch das Turbinieren und die hohe Temperatur (50°) Verluste an dem leicht flüchtigen Propionaldehyd (49,5°) entstehen können, gab ich in den darauffolgenden Versuchen pro Molekül Nitromethan etwas mehr als 1 Mol Aldehyd zu. So konnte die Ausbeute ganz erheblich gesteigert werden: 82 % an reinem Nitrobutanol vom Siedepunkt 93—95° (11 mm).

E. α -Amino- β -Oxybutan.

1. Reduktion von Nitrobutanol.

a) Theoretischer Teil.



Diese Reduktionen bildeten die Folge der Arbeiten der belgischen Schule von Louis Henry und sind auch die einzigen Beispiele in bezug auf diese Körperklasse. — Für die analogen Reduktionen in der aromatischen Reihe finden wir in der Literatur hingegen genügend Beispiele.

Tordoir¹ hat das 1,2-Aminobutanol durch Reduktion des betreffenden Nitrokörpers mittelst Aluminiumamalgam in alkoholwässriger Lösung dargestellt. Zwecks der Aufarbeitung wird es in das salzsaure Salz übergeführt und hierauf mit KOH in Freiheit gesetzt. Durch Zugabe von Pottasche hebt es sich als Öl an die Oberfläche. Der Rest wird aus der wässrigen Lösung mittelst Alkohol extrahiert. Das so gewonnene Rohprodukt ist in Form seines Hydrates vorhanden, das mit Hilfe von K_2CO_3 getrocknet wird. — Tordoir erwähnt, daß die Anwendung von KOH zum Trocknen von Aminoalkoholen nicht möglich ist wegen der Bildung von $-\text{OK}$ in der Alkoholgruppe. Die Ausbeute bezeichnet er mit 55 % der Theorie, gegenüber 7 % bei Reduktionsversuchen mittelst Zinn und Salzsäure.

Wie wir also sehen, sind die Eigenschaften von Aminoalkoholen von zwei Größenordnungen:

1. die eine bezieht sich auf die Alkoholgruppe: $-\text{C}-\text{OH}$
 2. die zweite bezieht sich auf die Aminogruppe: $-\text{C}-\text{NH}_2$
- was dem Molekül einen amphoteren Charakter verleiht.

Kohlshorn² stellt 4-Amino-3-Butanol aus Aminomethyläthylketon durch Reduktion mit Natriumamalgam und Salzsäure dar.

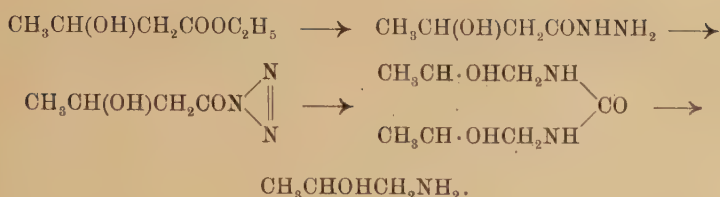
Leider gibt er in seinem Bericht keine Ausbeute an.

Nach dem Verfahren von Curtius stellte Levene³ ebenfalls Aminoalkohole dar; als Beispiel zitiert er die Herstellung von 2-Hydroxypropylamin aus β -Oxybuttersäure:

¹ Bl. acad. roy. Belg. 1901, 696.

² B. 37, 2479 (1904).

³ Bl. (1924) 36, 2012.

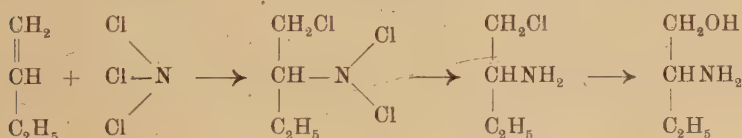


Um unser Amin nach der Curtius'schen Methode darstellen zu wollen, müßten wir ausgehen von der β -Oxyvaleriansäure: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{COOH}$. — Doch da diese Methode ziemlich kompliziert ist, wäre dies ein langer Weg, um auf diese Weise zu unserem Amin zu gelangen.

Jänicke¹ und Strauß² erhielten Aminoalkohole durch Reduktion mittelst Natriumamalgam in saurer Lösung und gingen dabei entweder von Isonitrosoketonen oder von Aminoketonen aus.

Katalytische Reduktionen von Nitroalkoholen sind in allerneuester Zeit von Schmidt³ durchgeführt worden. Er hydrierte 1,2-Nitrobutanol in alkoholischer Lösung mittelst Palladium in Gegenwart von Oxalsäure als Katalysator. Auf diese Weis erhielt er das Oxalat des Hydroxylaminobutanols in einer Ausbeute von 79 %.

Eine neue Synthese unseres Aminobutanols ließe sich durchführen nach den Angaben von Coleman⁴; nämlich durch Addition von Stickstofftrichlorid an ungesättigte Kohlenwasserstoffe:



Ferner besitzen wir in den Halogenhydrinen Ausgangsprodukte, die uns zum α -Amino- β -Oxybutan führen können, wie dies von Matile⁵ schon im hiesigen Laboratorium ausgeführt worden ist.

¹ B. 32, 1095 (1899).

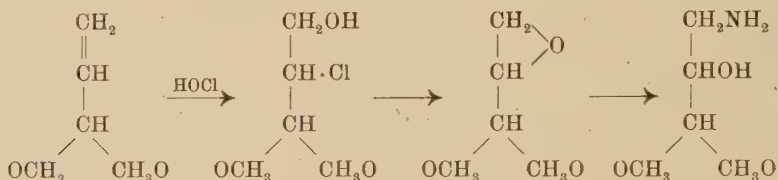
² B. 33, 2825 (1900).

³ B. 58, 2430 (1925).

⁴ Bl. 36, 286 (1924).

⁵ loc. cit.

Zur Ergänzung seiner Literaturzitate möchte ich noch die Arbeit von Wohl¹ anführen. Ausgehend von Acroleïnacetal stellte er ein Chlorhydrin dar, das ihn über das Oxyd zu einem Oxyamidoacetal führte:



Wie die folgenden Abschnitte zeigen werden, haben wir die Darstellung des α -Amino- β -Oxybutans aus dem Nitrobutanol und aus dem Butylenoxyd ausgearbeitet. — Des weiteren haben wir Versuche mit dem Propionaldehydecyanhydrin angestellt.

b) Experimenteller Teil.

Bei den ersten Versuchen wurden die zitierten Angaben von Tordoir genau innegehalten; doch waren die Ausbeuten jedesmal sehr schlecht. — Eine Reihe von Versuchen, die im folgenden wiedergegeben werden, dienten uns zur genaueren Untersuchung der Reaktion.

Das Aluminiumamalgam wurde nach dem Rezept von Wislicenus und Kaufmann² zubereitet.

Die zur Reduktion berechnete Menge des Amalgams wird unter fortwährendem Turbinieren in steigenden Portionen zugegeben. Schon nach der ersten Zugabe steigt die Temperatur rapid an auf 60—70°, je nach den Mengenverhältnissen von Wasser zu Alkohol. Es muß daher vor jeder neuen Zugabe auf ca. 20° heruntergekühlt werden. Tordoir hat das Reaktionsgemisch 1—2 Tage stehen gelassen. Zur Abkürzung des Verfahrens habe ich nach Zugabe von allem Aluminiumamalgam so lange auf dem Wasserbad auf 60—65° erwärmt, bis Fehlingsche Lösung nicht mehr reduziert wurde.

¹ B. 40, 92 (1907).

² B. 28, 1323 (1895).

Aus den ersten Versuchen, bei denen das salzsaure Amin mit NaOH in Freiheit gesetzt wurde, ersahen wir sofort, daß durch Einwirkung dieser starken Base auf die OH-Gruppe —ONa gebildet wurde. — Daher wurde die salzsaure Lösung mit schwächeren Basen, wie Na_2CO_3 , $\text{K}_2\text{CO}_3 \cdot \text{MgCO}_3$ versetzt und das freie Amin nachher mit Äther extrahiert. Auf diese Weise konnten aber keine besseren Erfolge erzielt werden¹.

In zwei folgenden Versuchen änderten wir die Reduktion von Grund auf ab:

1. 1 Teil Nitrobutanol wurde mit 6 Teilen Äther (absolut) vermischt und dazu die berechnete Menge sorgfältig getrocknetes Aluminiumamalgam gegeben. Hierauf wurde die berechnete Menge Wasser zugetropft. Schon nach Zugabe von 5 ccm Wasser stieg die Temperatur auf 65°. Nach Abkühlung und weiterer Wasserzugabe wurde aber keine Temperaturerhöhung mehr beobachtet. Das Reaktionsgemisch wurde noch ca. 2 Stunden lang auf dem Wasserbade auf 50—60° erwärmt. Doch blieb die Reduktion eine unvollständige und neben wenig Amin konnte das Nitrobutanol wieder zurückgewonnen werden.
2. In diesem Versuche wurde am Anfang schon alles Aluminium zugegeben und im Reaktionsgemisch selbst amalgamiert, durch Zutropfenlassen von Quecksilberchlorid. Auch hier wieder nach Zugabe der ersten Tropfen ein rapides Ansteigen der Temperatur auf 80°; nachher blieb die Lösung indifferent gegenüber einer weiteren Zugabe, und die Reduktion war wieder eine unvollständige.

Die Operationen wurden daher im weiteren wieder wie früher durchgeführt.

Alkoholextraktionen, die mehrmals mit dem abfiltrierten Aluminiumhydroxyd vorgenommen wurden, erhöhten die Ausbeuten auch nur um einige Prozent. Immerhin war uns dies ein Beweis, daß der Grund der schlechten Ausbeuten auch hier zu suchen sei.

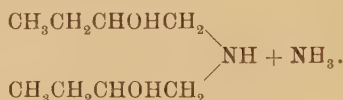
Bei den darauffolgenden Untersuchungen titrierten wir die verschiedenen Alkohol- und Ätherextraktionen mit n/1 Salzsäure;

¹ Siehe auch Anmerkung Seite 48.

ebenso verfahren wir mit den restierenden wässerigen Lösungen. So war es uns möglich, bei verschiedenen Reduktionen basisches Material von 61 — 69 % — berechnet auf die Ausbeute für Aminobutanol — nachzuweisen. Da aber nach den darauffolgenden Aufarbeitungen diese titrimetrisch festgestellten Mengen nie erhalten werden konnten, lag die Vermutung nahe, daß die Alkalien nicht nur auf die —OH-Gruppe eingewirkt haben müssen, sondern auch auf das ganze Molekül, unter Aufspaltung desselben in folgendem Sinne:



Auch kann infolge der hohen Temperatur und der gleichzeitigen Einwirkung von Alkali eine Verseifung eintreten, indem sich zwei Moleküle vereinigen unter Austritt von Ammoniak:



Denn schon bei den Reaktionen selbst, wie auch bei den Destillationen, war immer ein starker ammoniakähnlicher Geruch wahrnehmbar. Ich fing deshalb die Destillationsprodukte bis 100° in titrierter Schwefelsäure auf und konnte so einen beträchtlichen Ammoniakgehalt nachweisen¹.

Aus allen diesen Erfahrungstatsachen haben wir ersehen, daß jeder Einfluß von Alkali fernzuhalten ist. Ebenso sind hohe Temperaturen zu vermeiden. — Zu diesem Zwecke wird die Reduktion am besten mit mehr Alkohol, in bezug auf die Quantität des Wassers, durchgeführt, um die Reaktionswärme auch innerlich zu dämpfen. Und wie wir weiter beobachtet haben, ist zur Destillation dieser beiden Lösungsmittel das Vakuum absolut unerlässlich.

¹ Bei einer nachherigen Durchsicht der Literatur fand ich, daß schon Stiénon (Bl. acad. roy. Belg. 703, 1901) dieselben Beobachtungen gemacht hatte bei der Darstellung von Pentanolamin: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHNH}_2\text{CHOHCH}_3$ und β -Amino- α -Oxybutan: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHNH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. Hauptsächlich durch die Darstellung dieses letzten Körpers, der unserem α -Amino- β -Oxybutan analog ist, dann auch durch die Erfahrungen von M. Hugues de Montmollin bei Versuchen zur Darstellung des letzteren, werden die Angaben Tordoires in bezug auf 55 % Ausbeute etwas fraglich.

Übersicht der Reduktionen von Nitrobutanol.

Versuch	Nitro- butanol g	Wasser g	Alkohol g	Aluminium g	Temperatur maximal
1—3	25	75	50	20	60—65°
4—5	50	150	100	40	60—68°
6	50	150	100	40	65°
7	50	150	100	40	65°
8—9	25	150	100	20	60°
10	50	300	Äther abs.	40 H ₂ O tropfenweise	65°
11	50	150	100	40 HgCl am Anfang tropfenweise	80°
12	25	250	200	20	60°
13—16	25	600	300	20	50—60°
17—18	25	600	400	20	50°
19—20	100	800	600	70	45—50°
21—22	700	3500	3500	450	45°

Versuch	Extrak- tion	Aufarbeitung	Titration n/1 HCl	Nitro- butanol	Amin
1—3	keine	HCl, KOH	keine	keines	4—6 g
4—5	keine	HCl, NaOH	keine	2—4 g	8—9 g
6	keine	HCl, Na ₂ CO ₃	keine	2 g	9 g
7	keine	HCl, K ₂ CO ₃	keine	2 g	10 g
8—9	keine	HCl, MgCO ₃ , CaCO ₃	keine	keines	4—5 g
10	keine	HCl, Na ₂ CO ₃	keine	30 g	2 g
11	keine	HCl, Na ₂ CO ₃ , K ₂ CO ₃	keine	ca. 30 g	keines
12	2	NaCl sättigen	keine	2 g	9 g
13—16	2—3	HCl, Na ₂ CO ₃ sättigen	51—69%	keines	4—6 g
17—18	2	Destillieren	51—54%	keines	6—8 g
19—20	2	Destillieren	55—60%	keines	29—34%
21—22	2	Dest. Filterpresse	keine	keines	50%

Zwei Reduktionen, die im großen mit je 700 g Nitrobutanol durchgeführt wurden und die uns eine Ausbeute von 50% an reinem Aminobutanol lieferten, wurden nach folgendem Verfahren durchgeführt:

1 Teil Nitrobutanol wird mit 5 Teilen Alkohol und 5 Teilen Wasser vermischt. Unter Rühren und guter Kühlung wird etwas mehr als die berechnete Menge Aluminiumamalgam in kleinen Portionen zugegeben. Die Temperatur darf nicht über 45—50° steigen. Nach Zugabe von allem Al-Amalgam wird diese Temperatur noch so lange mittelst Wasserbad innegehalten, bis Fehlingsche Lösung nicht mehr reduziert wird. Das Aluminiumhydroxyd wird auf der Nutsche abfiltriert und zweimal mit reichlich Alkohol unter Rückfluß und Turbinieren extrahiert. Nachher wird mittelst einer Filterpresse gut abgepreßt, der Alkohol unter Rückfluß und Turbinieren extrahiert. Das zurückbleibende Aminobutanol wird erstmals ebenfalls im Vakuum destilliert: Siedepunkt 75—77° (12 mm) (nach Richter 172° unter 755 mm).

Die von Tordoir hergestellten Derivate des α -Amino- β -Oxybutans wurden bestätigt:

1. Dibenzoylat von Aminobutanol: F.: 107°.
2. Oxalat von Aminobutanol: F.: 192°.

Als neues Derivat wurde das Pikrolonat dargestellt. Es sind, aus Alkohol umkristalliert, gelbe Nadelchen vom Schmelzpunkt 154°.

2. Darstellung von α -Amino- β -Oxybutan aus Butylenoxyd.

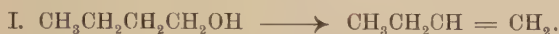
Nach diesem Verfahren zum Aminobutanol zu gelangen, wurde parallel mit den Reduktionen von Nitrobutanol versucht. — Da jedoch absolut unbefriedigende Resultate erhalten wurden und die Reduktionen im Begriffe waren sich abzuklären, wurden diese Untersuchungen abgebrochen.

Es sei mir gestattet an dieser Stelle darauf hinzuweisen, daß sich mein Freund, Herr A. E. Gonser, mit diesen von Matile zuerst dargestellten Körpern — 1,2 Butylenchlorhydrin und 1,2 Butylenbromhydrin — eingehend beschäftigte. Wegen negativ

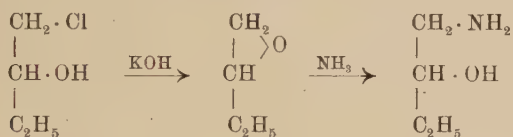
verlaufender Resultate verließ er ebenfalls nach langen und mühsamen Untersuchungen dieses Gebiet¹.

Unser, bzw. Matiles Verfahren beruht auf folgenden Reaktionen:

1,2-Butylen, das durch Wasserstoffentziehung aus Butylalkohol (normal) entsteht, läßt man auf unterchlorige Säure einwirken, wodurch man das Chlorhydrin des Butylens erhält:



Das Chlorhydrin, über Ätzkali destilliert, liefert das Oxyd, das mit Ammoniak in Reaktion gebracht, zum Aminobutanol führt:

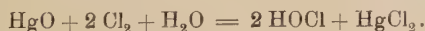
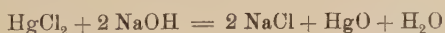


a) Darstellung von Butylen-1,2.

Zur Darstellung des Butylens wurde der Butylalkohol über Aluminiumphosphat geleitet, das sich in einer Aluminiumröhre befand von ca. 2 m Länge. Die Röhre wurde mittelst eines Gasofens auf ca. 350° erhitzt und das entweichende Butylen in Gasometern aufgefangen.

b) Darstellung der unterchlorigen Säure.

Zur Bereitung dieser Säure wandten wir das nasse Verfahren an, das auf der Einführung von Chlor in eine Suspension von Quecksilberoxyd in Wasser beruht. Die Reaktion verläuft nach folgenden Gleichungen:



¹ Noch vor Abschluß dieser Arbeit wurden in unserem Laboratorium neue und erfolgreiche Versuche mit diesen Körpern angestellt; siehe Urech, Thèse, Neuchâtel (1927).

Für unsere Versuche wandten wir immer frisch gefälltes Quecksilberoxyd an.

Die erhaltene wässrige Lösung weist einen Gehalt von 5—10 % HOCl auf; die Ausbeute beträgt 80—90 % der Theorie.

c) Darstellung des Chlorhydrins.

Die Absorption des Butylens in der unterchlorigen Säure findet unter starker Wärmeentwicklung statt, so daß sehr gut gekühlt werden muß. Auch wird fortwährend turbiniert, um die Absorptionsgeschwindigkeit zu erhöhen; für einen Gasometer — 22,4 l Inhalt — beträgt die Dauer aber immerhin 2—4 Stunden.

Das Chlorhydrin, das sich teils als Öl am Boden ansammelt, teils in Wasser gelöst ist, wird mit Äther extrahiert, nachdem die wässrige Schicht mit Kochsalz gesättigt worden ist. Die vereinigten Extraktionen werden über Na-Sulfat getrocknet und im Vakuum destilliert.

Da das Chlorhydrin nur durch mehrmaliges Fraktionieren rein zu erhalten ist, wurde es mit Natriumbisulfitlösung geschüttelt, zum Zwecke der Entfernung des mitgebildeten Ketons: Chlor-methyläthylketon $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CO})\text{CH}_2\text{Cl}$.

Das reine Chlorhydrin vom Siedepunkt 140—142° wird in einer Ausbeute von 40—50 % erhalten (in bezug auf HOCl).

d) Darstellung von Butylenoxyd.

Um das Oxyd darzustellen, haben wir in den ersten Versuchen immer reines, mehrmals fraktioniertes Chlorhydrin angewandt; in den späteren Versuchen jedoch nur einmal destilliertes Produkt, da sich außer dem Oxyd keine sekundären Reaktionsprodukte bilden können.

Das Chlorhydrin wird zu einer heißen, konzentrierten KOH-Lösung zufließen gelassen, wobei das sofort gebildete Butylenoxyd wegdestilliert.

Die Ausbeute, berechnet auf einmal destilliertes Chlorhydrin, betrug 50 %.

e) Addition von Ammoniak an Butylenoxyd.

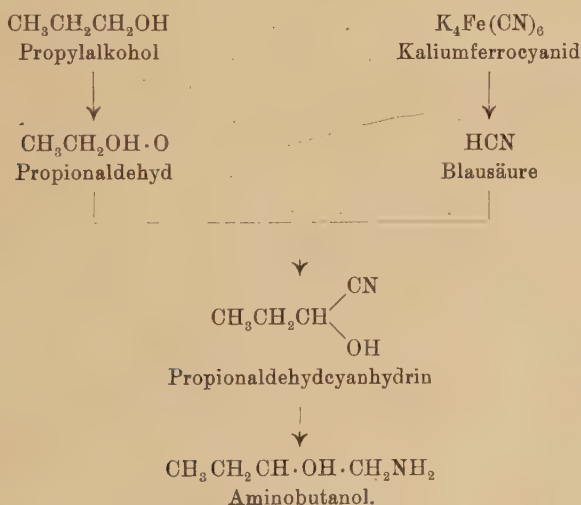
In den ersten Versuchen wurde eine 25 %ige Ammoniaklösung angewandt. Da man aber so mit sehr großen Quantitäten Wasser gegenüber dem angewandten Oxyd arbeiten muß, haben wir in den späteren Versuchen bei 0° gesättigte, wässrige Lösungen verwendet.

20 g Butylenoxyd wurden unter Rühren und guter Eiskühlung in einen Liter konzentrierten Ammoniak gegeben. Das Ganze wurde über Nacht stehen gelassen und am andern Morgen destilliert. Zuerst wird das Ammoniak in einer Porzellanschale abgetrieben. Nachher wird das Wasser und der Rückstand im Vakuum destilliert. Erhalten wurden 9 g Aminobutanol vom Siedepunkt 168—170°, was einer Ausbeute von 33 % entspricht.

Wir sehen also, daß dieses Verfahren zum Aminobutanol zu gelangen, der geringen Ausbeuten bei den jeweiligen Reaktionen wegen nicht lohnend ist; dann ferner auch, wie schon bemerkt, der großen Mengen an Reaktionsflüssigkeiten wegen.

3. Reduktionsversuche mit Propionaldehydecyanhydrin.

Der Gang dieser Synthese wird durch folgendes Schema ausgedrückt:



Die Cyanhydrine haben infolge ihrer großen Reaktionsfähigkeit gerade in der neuesten Zeit viel Verwendung gefunden als Ausgangsmaterial zu Synthesen hochmolekularer Körper, z. B. für Oxy- und Aminosäuren.

Wir waren daher sehr erstaunt, trotz eifrigem Studium der Literatur, nichts finden zu können in bezug auf Reduktionen von Cyanhydrinen.

Wohl hat Henry¹ eine Reduktion einer Cyangruppe durchgeführt, ging dabei aber aus von γ -Cyanpropylalkohol.

a) Darstellung von Propionaldehydecyanhydrin.

Henry², der diesen Körper zuerst dargestellt hat, berichtet nur sehr kurz darüber. In seiner Notiz ist weder über die Darstellungsweise, noch über eine Ausbeute etwas bemerkt. Auch in den darauffolgenden Jahrgängen der diesbezüglichen Literatur konnte keine weitere Veröffentlichung von ihm, diesen Körper betreffend, gefunden werden.

Der für diese Reaktion verwendete Cyanwasserstoff wurde nach der bekannten Gattermannschen Methode³ hergestellt.



Diese Reaktion verläuft glatt und liefert das Produkt in einer Ausbeute von 80—90 %. Bedingung dafür ist, daß Gefäße sowie Reagentien von absoluter Trockenheit sind. Der Propionaldehyd, wie auch die Blausäure wurden über geschmolzenem Chlorcalcium getrocknet.

In einem Rundkolben, der mit einem langen Rückflußkühler versehen ist, habe ich 71 g Propionaldehyd mit einigen Fragmenten KCN zusammengegeben. Die Blausäure (33 g) wird sehr vorsichtig zutropfen gelassen. — Die Reaktion läßt manchmal lange auf sich warten; aber einmal im Gang, verläuft sie sehr

¹ C. 1900, II, 1008.

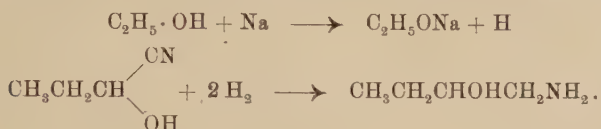
² Bl. acad. roy. Belg. 3, 35, 173 (1898).

³ Vannino, II, 251.

heftig, so daß stark mit einem Kältegemisch gekühlt werden muß. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch im Vakuum destilliert. Nach einer zweiten Destillation siedet das Cyanhydrin konstant bei 92° unter 12 mm.

Aus 71 g Propionaldehyd habe ich 91 g Cyanhydrin erhalten, was einer Ausbeute von 87 % entspricht.

b) Reduktionsversuche des Propionaldehydecyanhydrins¹.



21 g ($\frac{1}{4}$ Mol) Cyanhydrin wurden in einem Rundkolben mit Rückflußkühler in 240 ccm absolutem Alkohol aufgelöst und portionsweise 30 g Natrium zugefügt. Nachdem das Gemisch über Nacht stehen gelassen worden war, destillierte ich am andern Tag die Hälfte des Alkohols unter gewöhnlichem Drucke weg (78–79°) und den Rest im Vakuum. Das Destillat war alkalisch und roch ammoniakähnlich. Mit Salzsäure angesäuert, bildete sich eine ölige Schicht, welche mit Äther extrahiert wurde. Die wässrige Schicht wurde mit Na_2CO_3 alkalisch gemacht und zweimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden über Na_2SO_4 und K_2CO_3 getrocknet. Bei der darauffolgenden Destillation im Vakuum stieg das Thermometer langsam bis auf 180° (12 mm). Eine zweite Destillation ergab dasselbe Resultat. Im Destillierkolben war jedesmal ein beträchtlicher Rückstand vorhanden: wahrscheinlich Polymerisationsprodukte. Das Destillat, ca. 3 ccm, teilte sich in zwei gleiche Schichten: eine schwere, farblose und darüber ein braunes Öl.

Ein zweiter Versuch ergab im Destillierkolben nur einen polymerisierten Rückstand.

In einem dritten Versuch wurde das Cyanhydrin mit Aluminiumamalgam in alkoholisch-wässriger Lösung behandelt. Doch mit Hilfe einer ausgeführten Titration wurde kein basisches Material

¹ Weil, II, 174.

festgestellt, und die darauffolgende Aufarbeitung lieferte uns das Cyanhydrin zurück.

Es besteht die Hoffnung, daß durch die in allerletzter Zeit im hiesigen Laboratorium von den Herren **Trost** und **Martenet** ausgeführten katalytischen Nickelreduktionen dieses Verfahren zum Aminobutanol zu gelangen, an Interesse stark gewinnen wird; dies um so mehr, als das Cyanhydrin nach der oben beschriebenen Methode sehr leicht und in sehr guter Ausbeute dargestellt werden kann.

* *

Wie aus den drei erläuterten Reaktionsfolgerungen zu ersehen ist, haben wir mit der Reduktion von Nitrobutanol die befriedigendsten Resultate erhalten.

Jedoch ist, wie schon angedeutet, das Verfahren, das über das Propionaldehydecyanhydrin zum α -Amino- β -Oxybutan führt, auch nicht aus den Augen zu verlieren.

F. Die Einwirkung von Äthylenoxyd auf Oxybutylamin.

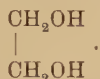
1. Theoretischer Teil.

Die Einwirkung von Äthylenoxyd auf Basen kann nach zwei Methoden durchgeführt werden:

- a) In Gegenwart von Wasser bei Zimmertemperatur. Diese Reaktion kann explosionsartig verlaufen, je nach der Natur des Amins, bez. Ammoniaks. — Auch in unserem Falle — Äthylenoxyd + Oxybutylamin — findet eine sehr heftige Reaktion statt, die sich darin äußert, daß das Äthylenoxyd zu sieden anfängt (Siedepunkt 12,5°). Es muß daher für gute Kühlung (Eiswasser) gesorgt werden. Die Reaktion nach dieser Methode ist in 18 Stunden beendet.
- b) Unter Ausschluß von Wasser bei höherer Temperatur. Die Reaktion verläuft aber bedeutend träger und nimmt lange Zeit in Anspruch. Reaktionen, die nach diesem Verfahren durch-

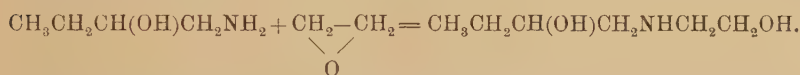
geführt wurden, bei einer Temperatur von 150°, benötigten 40 Stunden bis zu ihrer Beendigung.

Knorr¹, der sich mit dieser Studie eingehender beschäftigte, hat gefunden, daß das Äthylenoxyd bei Zimmertemperatur mit Wasser nicht reagiert unter Bildung des Glykols:

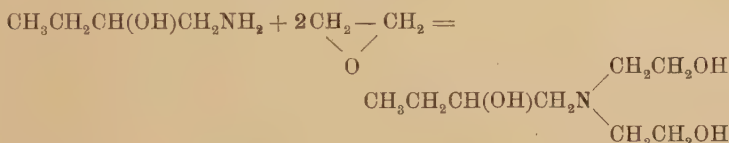


Das Wasser, das bei diesen Kondensationen zugegen sein muß, vermittelt also nur die Addition des Oxyds an die Basen, infolge seiner dissoziierenden Kraft.

Werden äquimolekulare Mengen von Oxybutylamin, Äthylenoxyd und Wasser zusammengegeben, so findet die Reaktion nach folgender Gleichung statt:



Die Reaktion ist aber keine vollständige, indem wir immer noch primäres Amin, das nicht reagiert hatte, vorfanden. — Auf der anderen Seite ist die Bildung von tertiärem Amin nicht zu verhüten. Letzteres entsteht durch Anlagerung von zwei Molekülen Äthylenoxyd an das primäre Amin:



In den ersten Kondensationsversuchen haben wir das Amin nach den Angaben von Matile aufgearbeitet. Dabei erhielten wir nur eine Gesamtausbeute von 70% — berechnet auf das sekundäre Amin. — Da wir nach unseren Erfahrungen von der Aufarbeitung des Aminobutanols her den Zweck der Extraktionen nicht einsahen, destillierten wir das Reaktionsprodukt einfach direkt im Vakuum. Denn im Reaktionsgemisch ist nur Wasser und ein Gemisch der drei Basen vorhanden, da die Bildung von Glykol ausgeschlossen ist. Da nun aber erfahrungsgemäß die

¹ B. 32. 729 (1899).

hydroxylierten Amine in Wasser stark löslich sind, so können sie auch nicht mit Wasserdampf destilliert werden. Folglich wird also das Wasser, das für die Reaktion selbst benötigt wurde, vorher abdestillieren; das Wasser reagierte denn auch nicht alkalisch, als wir darauf prüften. Und da die Reagentien, die angewendet wurden, selbst rein waren, sind diese Ätherextraktionen absolut unnütz¹.

Bei unseren Versuchen haben wir gegenüber Matile, der nur von zwei Fraktionen (E_{15} : 146—148° und E_{15} : 190—195°) spricht², deren drei erhalten: E_{12} : 75—77°; E_{12} : 138—142°; E_{12} : 193—195°.

Wie wir schon wissen, ist der Siedepunkt des Aminobutanols unter Atmosphärendruck 170—172°. Die Fraktion E_{12} : 75—77° ist also unverändertes α -Amino- β -Oxybutan, das nicht reagiert hat. Nun gibt aber Matile den Siedepunkt des Oxybutylamins, das in seinen Versuchen nicht reagiert hat (43% der Gesamtmenge) mit E_{15} : 146—148° an. Wir glaubten zuerst, daß es sich um einen Druckfehler handeln müsse; doch auf eine briefliche Verständigung hin, bestätigte er uns die Richtigkeit dieser Angaben. Merkwürdigerweise stimmt der Prozentgehalt an Stickstoff auf 0,5% genau — berechnet auf primäres Amin — bei den Verbrennungen, die Matile mit der Fraktion E_{15} : 146—148° durchgeführt hat. Er erklärt den Unterschied dieser 0,5% damit, daß in dieser Fraktion noch kleine Mengen von der höher siedenden Fraktion E_{15} : 190—195° enthalten sein müssen. Damit wird aber das Wort „Gemisch“ mit in das Rätsel hineingeflochten. Und ein Gemisch von einer primären Base (E_{12} : 75—77°) und einer sekundären Base (E_{15} : 190—195°) kann unmöglich bei E_{15} : 146—148°, also innerhalb 2° konstant siedend.

Infolge aller dieser erörterten Unklarheiten sahen wir uns gezwungen, diese Kondensationen von Grund auf zu studieren.

¹ Ich möchte hier gleich noch auf eine allgemeine Erfahrungstatsache hinweisen: Alle die bis jetzt besprochenen und noch folgenden Hydroxyamin- und Äthoxyamin-Derivate sind infolge der NH_2 - und OH -Gruppen sehr löslich in Wasser und daher wenig löslich in Äther. Wo ich daher immer konnte, habe ich die Substanz in absolutem Äthylalkohol aufgenommen. Wo ich Extraktionen vornehmen mußte, habe ich Benzol angewendet.

² loc. cit.

2. Experimenteller Teil.

Zur Darstellung des Äthylenoxyds wandten wir die bekannte Methode an, die darauf beruht, Äthylenchlorhydrin über einer konzentrierten Lösung von NaOH zu destillieren. Die Ausbeute beträgt 91 %.

Um einen Überschuß an Äthylenoxyd, das mit dem primären Amin in Reaktion gebracht werden muß, zu verhindern — wegen Bildung von tertiärem Amin — haben wir das Oxyd in einem Reagenzglas aufgefangen. Dasselbe wurde sofort zugeschmolzen, gewogen und die in Reaktion zu bringende Menge primäres Amin nach dem Gewicht an Oxyd berechnet.

Versuch: 13,5 g Äthylenoxyd,
6 ccm Wasser,
30 g Aminooxybutan.

Dieses Reaktionsgemisch wurde während ca. 18 Stunden sich selbst überlassen, bei anfänglicher Kühlung mit Eiswasser. Nach dieser Zeit wurde das Gemisch im Vakuum destilliert. Nach fünfmaliger Fraktionierung in einem Ladenburg mit Platinsiebchen erhielten wir folgende Fraktionen:

- | | | | | |
|----|-------|----------|-------|-------|
| 1. | 12 mm | 75—77° | | 4 g |
| 2. | 12 mm | 138—142° | | 22 g |
| 3. | 12 mm | 193—196° | | 12 g. |

Die 4 g der 1. Fraktion wurden unter gewöhnlichem Druck destilliert: Siedepunkt 168—170°. Folglich haben wir primäres Amin, das nicht reagiert hatte, vor uns.

Die 2. Fraktion wurde einer Verbrennung unterworfen, wobei wir folgende Resultate erhielten:

1. 0,1284 g Substanz gaben 10,8 ccm N₂ (725 mm, 24°).
2. 0,1256 g Substanz gaben 10,5 ccm N₂ (727 mm, 23°).

C₆H₁₅O₂N. Ber.: N 10,53 %.
Gef.: N 9,22 %; 9,24 %.

0,3728 g Substanz gaben 0,8052 g CO₂ und 0,3936 g H₂O.

C₆H₁₅O₂N. Ber.: C 54,13 %; H 11,28 %.
Gef.: C 58,90 %; H 11,73 %.

Diese Resultate waren nicht besonders befriedigend. Hingegen zeigte der Stickstoffgehalt deutlich genug, daß das primäre Amin (N: 15,73 %) nicht vorliegen kann¹.

Die Verbrennung der 3. Fraktion lieferte uns folgende Resultate:

1. 0,1661 g Substanz gaben 12,3 ccm N₂ (729 mm, 25°).
2. 0,2199 g Substanz gaben 15,5 ccm N₂ (731 mm, 22°).

C₈H₁₉O₃N. Ber.: N 7,91 %.
Gef.: N 8,13 %; 7,85 %.

Diese Zahlen bestätigen uns, daß in dieser Fraktion das tertiäre Amin vorliegen müsse.

Wir haben Proben dieser beiden Fraktionen, die von einer andern Operation herrührten, aber unter denselben Bedingungen ausgeführt worden waren, zur Kontrolle an die Eidgenössische Prüfungsanstalt für Brennstoffe in Zürich gesandt. Unsere Resultate sind uns bestätigt worden².

In mehreren Versuchen haben wir Anteile der 2. Fraktion von neuem mit Äthylenoxyd und Wasser zusammengebracht und nach 18 Stunden destilliert:

30 g Amin (Siedepunkt 138—142°),
6 g Wasser,
15 g Äthylenoxyd.

¹ Wir haben in der Literatur einen ähnlichen Fall angetroffen, wo die Verbrennungszahlen auch nicht stimmten. Knorr (B. 34, 3482) berichtet dort, daß schon Ladenburg Schwierigkeiten hatte für die Reindarstellung von Dimethyläthanolamin (CH₃)₂NCH₂CH₂OH. Die Verbrennung lieferte ihm einen um 2 % zu niedrigen C-Gehalt. Er schreibt dies der hygroskopischen Natur seiner Substanz zu. — Auch in unserem Falle — hydroxylierte Amine — haben wir es mit sehr hygroskopischen Substanzen zu tun. Ich ließ eine abgewogene Menge obigen Amins in einem mit einem eingeschliffenen Glasstöpsel versehenen Fläschchen neben der Wage stehen. Und schon nach einer Stunde konnte ich eine beträchtliche Gewichtszunahme konstatieren.

² Ich möchte auch an dieser Stelle Herrn Dr. Gschwind, Adjunkt an der Eidgenössischen Prüfungsanstalt für Brennstoffe in Zürich, meinen verbindlichsten Dank aussprechen für sein freundliches Entgegenkommen.

Dieses Reaktionsgemisch lieferte uns nach mehrmaligem Fraktionieren folgende Fraktionen:

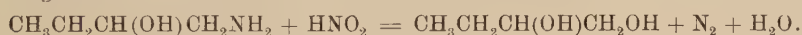
1. 12 mm 138—142° 15,6 g
2. 12 mm 193—196° 19 g.

Diese erschöpfende Kondensation mit Äthylenoxyd war uns ein neuer Beweis, daß in der Fraktion 193—196° (12 mm) das tertiäre Amin vorliegen müsse.

Auch die Beziehungen zwischen Siedetemperatur und Zusammensetzung organischer Verbindungen lassen erwarten, daß das sekundäre Amin bei ca. 140° und das tertiäre bei 190° liegen muß. Zwischen dem primären und dem sekundären Amin haben wir eine Differenz von ca. 60°; zwischen dem sekundären und dem tertiären eine solche von 50°. Nach Matile müßte zwischen dem primären und dem sekundären Amin ein Siedepunktsunterschied von 110° sein, was kaum der Wirklichkeit entspricht.

3. Unterscheidung der Amine mittelst salpetriger Säure.

Daß in der 1. Fraktion das primäre Amin vorliegt, hat uns folgende Reaktion bewiesen:



Der Alkohol, der sich aus dem primären Amin mit salpetriger Säure bildet, war ein Glykol: α, β -Dioxybutan. Es wurde als braun-gelbes Öl über der wässerigen Schicht erhalten und nach dem Abtrennen die wässrige Schicht mit Äther extrahiert. Beim Destillieren erhielten wir wenige Tropfen eines gelblichen Öles, zwischen 186—195° (Siedepunkt des Glykols: 190—191°), womit seine Identität festgestellt war.

Wie vermutet, lieferte uns dieselbe Reaktion mit der 2. Fraktion ausgeführt, das Nitrosamin, das sich als dunkelrotbraunes Öl von der wässerigen Schicht abtrennte. Die wässrige Lösung wurde noch mit Chloroform extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Unter 10 mm destillierte es zwischen 179—191°. — Die geringe Menge, die erhalten wurde, erlaubte uns keine weitere Reinigung durch eine nochmalige Destillation, um damit eine Stickstoffbestimmung vornehmen zu können. Doch durch die Lieber-

mannsche Nitrosoreaktion, d. h. zuerst Grün- und dann Blaufärbung beim Behandeln mit Phenol und konzentrierter Schwefelsäure, konnte seine Anwesenheit mit Bestimmtheit festgestellt werden¹.

Das Amin der 3. Fraktion mit salpetriger Säure¹ behandelt lieferte nichts. — Dagegen führten wir mit dieser Fraktion eine Bromierung aus; dies hauptsächlich, um diese Reaktion kennen zu lernen und weiter, um einen Beweis erbringen zu können für das Vorliegen eines tertiärenamins.

Versuch:

6,6 g dieses Amins wurden mit 37 ccm HBr ($d = 1,49$) während 7 Stunden im Bombenrohr auf $165\text{--}170^\circ$ erhitzt. Darauf wurde das Reaktionsprodukt zur Trockne verdampft. Erhalten 11 g. In absolutem Alkohol aufgelöst, mit Tierkohle gekocht, filtriert, wurde es von neuem eingedampft. Der sirupartige Rückstand wurde auf dem Tonteller getrocknet und das weiße Pulver aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt ergab $185\text{--}187^\circ$.

Eine Brombestimmung nach Carius lieferte folgendes Resultat:

0,1826 g Substanz gaben 0,2129 g AgBr

Gef.: Br 49,6 %.

Nach diesem Bromgehalt haben wir das Monobromhydrat des tertiären Amins vor uns, das einen Bromgehalt von 49,8 % Br aufweist.

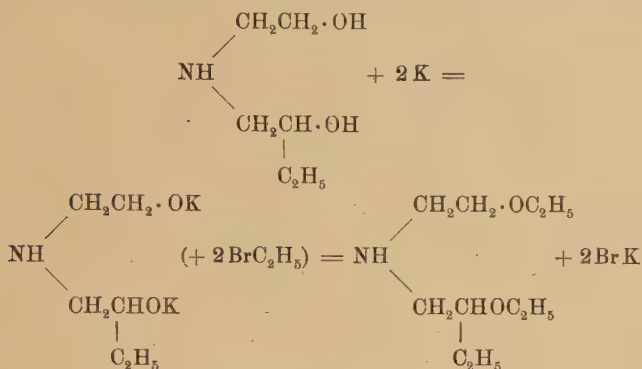
Nach allen diesen Resultaten sind wir zu dem Schluß gekommen, daß das sekundäre Amin bei $138\text{--}142^\circ$ (12 mm) und das tertiäre bei $193\text{--}195^\circ$ (12 mm) liegt. — Beide Amine sind dickflüssige, gelbe Öle von starkem, fischähnlichem Geruch.

Da alle Versuche, sie in feste Derivate — Pikrate und Pikronate — überzuführen, fehlschlagen und die Körper auch, infolge ihrer Viskosität, mehrmaliges Fraktionieren verlangten, entschlossen wir uns, die Hydroxylgruppen zu äthylieren, um so leichter zu handhabende Produkte zu erhalten.

¹ Die von Matile in seiner Kollektion abgegebene Probe der Fraktion e_{15} : $146\text{--}148^\circ$ wurde ebenfalls mit salpetriger Säure behandelt und wir erhielten dasselbe Öl als obere Schicht, das sich bei der Destillation genau wie unser Nitrosamin verhielt.

G. Äthylierung der Aminoalkohole.

1. Äthylierung des β -Oxyäthyl- β -Oxybutylamins.



Das Amin wird mit Benzol verdünnt und die berechnete Menge Kalium dazu gegeben. Anfangs ist die Reaktion sehr lebhaft unter Selbsterwärmung. Gegen Ende wird, um die langsamer gewordene Reaktion zu beschleunigen, unter Rückfluß auf dem Wasserbad erwärmt. Nachdem sich alles Kalium aufgelöst hat, läßt man das Gemisch erkalten. Das Alkoholat stellt, bei Ausschluß von Benzol, eine weiße, feste Masse dar. Nun läßt man etwas mehr, als die berechnete Menge Äthylbromid langsam zufließen. Die Reaktion setzt spontan ein bis zum Sieden des letzteren und KBr schlägt sich nieder. Um die Reaktion zu vervollständigen, erhitzt man noch zirka eine halbe Stunde auf dem Wasserbad unter Rückfluß. Der Niederschlag wird filtriert und das Amin im Vakuum destilliert. Unter einem Druck von 9 mm siedet es bei 105—107°. Es kann auch unter Atmosphärendruck destilliert werden: Siedepunkt 210—212° und erleidet dabei keine Zersetzung.

Das β -Äthoxyäthyl- β -äthoxybutylamin ist eine wasserhelle Flüssigkeit vom typischen Amingeruch.

1. 0,1626 g Substanz gaben 10,8 ccm N_2 (730 mm, 17°).

2. 0,1952 g Substanz gaben 12,6 ccm N_2 (732 mm, 16°).

$\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$. Ber.: N 7,40 %.

Gef.: N 7,51 %; 7,34 %.

0,1367 g Substanz gaben 0,3204 g CO₂ und 0,1480 g H₂O.

C₁₀H₂₃O₂N. Ber.: C 63,49 %; H 12,16 %.

Gef.: C 63,92 %; H 12,03 %.

Von diesem sekundären Amin wurde das Nitrosamin in der bekannten Weise hergestellt. — Es bildet ein gelbes Öl von würzigem Geruch und siedet bei 150—152° unter 10 mm Druck.



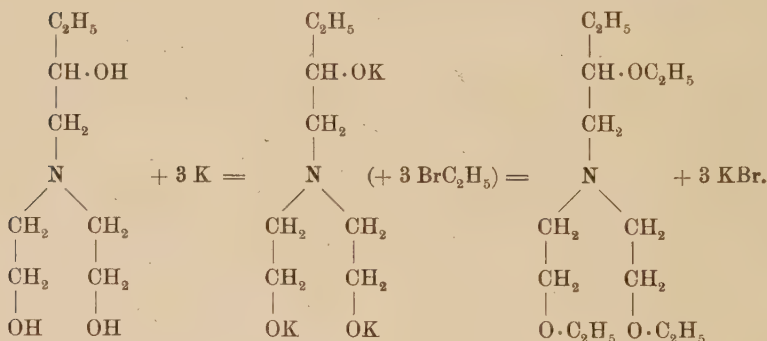
1. 0,0818 g Substanz gaben 9,1 ccm N₂ (723 mm, 14°).

2. 0,1782 g Substanz gaben 20,05 ccm N₂ (723 mm, 15°).

C₁₀H₂₂O₃N₂. Ber.: N 12,84 %.

Gef.: N 12,59 %; 12,69 %.

2. Äthylierung des Di-(β-Oxyäthyl)-β-Oxybutylamins.



Die Äthylierung diesesamins wird nach demselben Verfahren durchgeführt, wie unter 1. angegeben.

Das Di-(β-Äthoxyäthyl)-β-Äthoxybutylamin ist ebenfalls eine wasserhelle Flüssigkeit von starkem Amingeruch. Sein Siedepunkt liegt bei 140—142° (12 mm)

1. 0,4021 g Substanz gaben 20,35 ccm N₂ (736 mm, 17°).

2. 0,2622 g Substanz gaben 12,5 ccm N₂ (735 mm, 16°).

C₁₄H₃₁O₃N. Ber.: N 5,36 %.

Gef.: N 5,77 %; 5,45 %.

1. 0,2329 g Substanz gaben 0,5460 g CO₂ und 0,2527 g H₂O.

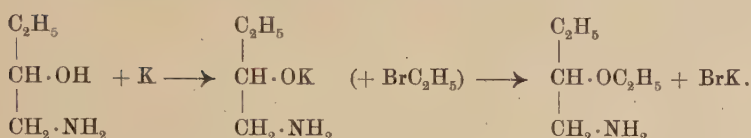
2. 0,2602 g Substanz gaben 0,6127 g CO₂ und 0,2862 g H₂O.

C₁₄H₃₁O₃N. Ber.: C 64,37 %;

H 11,88 %.

Gef.: C 63,94 %, 64,22 %; H 12,06 %, 12,22 %.

3. Äthylierung des β-Oxybutylamins.



Auch mit der 1. Fraktion vom Siedepunkt 75—77° (12 mm) haben wir eine Äthylation im obigen Sinne vorgenommen. Der Siedepunkt unseres Produktes stimmte genau mit dem von Bookmann¹ hergestellten β-Äthoxybutylamin überein: 139—141°.

Der Schmelzpunkt des Pikrates, das von diesem Amin hergestellt wurde, ergab 152—154° (Bookmann 156°).

Als neues Derivat haben wir aus dem β-Äthoxybutylamin das Pikrolonat dargestellt. Es sind gelbe, filzige Nadelchen vom Schmelzpunkt 169—170°.

0,0973 g Substanz gaben 16,5 ccm N₂ (733 mm, 19°).

C₁₆H₂₃N₅O₆. Ber.: N 18,37 %.

Gef.: N 19,12 %.

Mit diesen Äthylierungen, in letzter Instanz, glaubten wir genügend Beweismaterial gesammelt zu haben, um unsere Behauptungen, diese Aminoalkohole betreffend, gegenüber den Angaben von Matile zu bekräftigen.

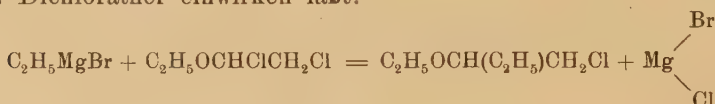
Wie schon kurz in der Einleitung des experimentellen Teiles angedeutet worden ist — vgl. Seite 29 — sind wir im Verlaufe dieses Beweisverfahrens auf eine neue Synthese, das sekundäre Amin betreffend, gestoßen.

¹ B. 28, 3113 (1895).

H. β -Äthoxybutylamin.

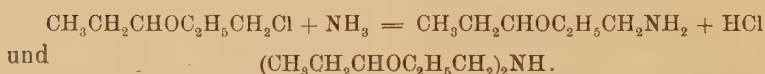
1. Darstellung von Äthylchloräther.

Der Äthylchloräther wurde nach der Methode von Houben und Führer¹ dargestellt, indem man Äthylmagnesiumbromid auf 1, 2-Dichloräther einwirken läßt:



Die Ausbeute beträgt 78 %.

2. Darstellung von β -Äthoxybutylamin².



Diese sehr einfache Methode hat leider den Nachteil, daß ungefähr zur gleichen Hälfte primäre Base und ebensoviel sekundäre Base entsteht.

Bookmann hat zu dieser Darstellung Alkohol, welcher bei 15° mit Ammoniak gesättigt worden ist, angewandt. — Wir haben Versuche angestellt mit bei 0° gesättigtem Alkohol und solche mit noch größerem NH_3 -Überschuß. Aber merkwürdigerweise wurde hier, im Gegensatz zu den allgemeinen Erfahrungen, die Bildung des sekundären Amins bevorzugt.

Betreffend die Aufarbeitung der Amine haben wir Bookmanns Verfahren abgeändert und geben im folgenden einen im großen durchgeführten Versuch wieder:

Versuch:

120 g Äthylchloräther werden mit 600 ccm Alkohol, welcher bei 15° mit Ammoniak gesättigt wurde, vermischt und im Autoklaven während 3 Stunden auf 140° erhitzt. Nach der Entnahme aus dem Autoklaven wird das Reaktionsprodukt mit konzentrierter

¹ B. 40, 4994 (1907),

² loc. cit.

Salzsäure angesäuert und nach dem Erkalten vom Salmiak abfiltriert, der mit absolutem Alkohol nachgewaschen wird. Aus dem Filtrat wird der Alkohol abdestilliert und aus dem so konzentrierten Rückstand werden die Basen mit fester KOH in Freiheit gesetzt. Sie schwimmen als Öl obenauf und können leicht abgetrennt werden. Die wässrige Schicht wird noch zweimal mit Benzol extrahiert und der Extrakt mit den abgetrennten Basen vereinigt über Na_2SO_4 und K_2CO_3 getrocknet.

Ausbeute theoretisch 103 g.

Erhalten 72 g.

Gesamtausbeute: 70 % (Bookmann: 45 %).

Erhalten: Primäres Amin . . 34,5 g.

Sekundäres Amin . 37,5 g.

Ausbeute berechnet auf das primäre Amin: 34 %.

Durch Bookmanns Verfahren kann man allerdings noch den Äthylchloräther, der nicht reagiert hat, zurückgewinnen. Nach meiner Ansicht ist es aber lohnender, auf Kosten des Ausgangsproduktes, das nachher sowieso wieder aufgearbeitet werden müßte und dazu noch leicht zu beschaffen ist, die Ausbeute des Endproduktes zu erhöhen, wie ich es mit meinem Verfahren erreicht habe.

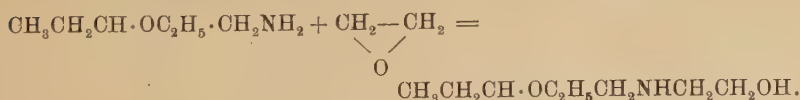
Für die Derivate des β -Äthoxybutylamins siehe Seite 55.

Das Pikrat aus der sekundären Base wurde identisch befunden mit demjenigen von Bookmann: F. 83—84°.

Als neues Derivat wurde das Pikrolonat davon hergestellt, das gelbe Nadelchen von F. 131—132° bildet.

J. Kondensation von Äthylenoxyd mit β -Äthoxybutylamin.

Das Äthylenoxyd wirkt in diesem Falle in der genau gleichen Weise auf das Amin ein, wie beim β -Oxybutylamin, also:



Wir erhalten also ein sekundäres Amin mit einer Äthoxy- und einer endständigen Hydroxylgruppe, das β -Oxyäthyl- β -äthoxybutylamin. Es stellt eine farblose Flüssigkeit dar von typischem Amingeruch. Sein Siededunkt liegt bei 115—117° (10 mm).

1. 0,2735 g Substanz gaben 20,5 ccm N₂ (734 mm, 16°).

2. 0,1707 g Substanz gaben 13 cm N₂ (733 mm, 19°).

C₈H₁₉O₂N. Ber.: N 8,7 %.

Gef.: N 8,55 %; 8,59 %.

Aus dem salzsauren Salz dieses sekundärenamins wurde durch Einwirkung salpetriger Säure das Nitrosamin hergestellt:



Es ist dies eine grünlichgelbe, ölige Flüssigkeit von würzigem Geruch. Siedepunkt 165—166° (10 mm).

0,1423 g Substanz gaben 18,6 ccm N₂ (719 mm, 16°).

C₈H₁₈O₃N₂. Ber.: N 14,74 %.

Gef.: N 14,60 %.

Das Pikrolonat des β -Oxyäthyl- β -äthoxybutylamins wurde erhalten, indem man zu der konzentrierten alkoholischen Lösung des Amins eine heiße, konzentrierte Lösung von Pikrolonsäure zufügt. Aus heißem Wasser zweimal umkristallisiert, erhält man es in Form von kleinen, gelben Kristallnadelchen vom Schmelzpunkt 125—126°.

Matile¹ hat das β -Oxäthyl- β -äthoxybutylamin auf einem anderen Wege erhalten. Es entsteht nämlich auch durch Einwirkung von Äthylchloräther auf Aminoäthanol:



Nun gibt Matile für diesen Körper den Siedepunkt von 153° bis 154° unter 15 mm an. Die eine Zahl seiner ausgeführten Stickstoffbestimmungen — 8,68% — stimmt mit dem Prozentgehalte der Theorie (8,7%) genau überein.

¹ loc. cit.

Übersicht über die Siedepunkte der verschiedenen Amine.

Oxyamine:

Charakter	Primär	Sekundär	Tertiär
Konstitution	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{NH}_2$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$
Atmosphärendruck . . .	170 — 172°		
Siedepunkt unter 12 mm	75 — 77° ¹	138 — 142° ²	193 — 196° ³

Äthoxyamine:

Charakter	Primär	Sekundär	Tertiär
Konstitution	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{NH}_2$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\cdot\text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{NH} \diagup \\ \text{CH}_3\text{CH}\cdot\text{OC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5)_2$
Atmosphärendruck . . .	139 — 141°	210 — 212°	
Siedepunkt unter 11 mm	42 — 44°	110 — 111°	140 — 142° (12 mm)

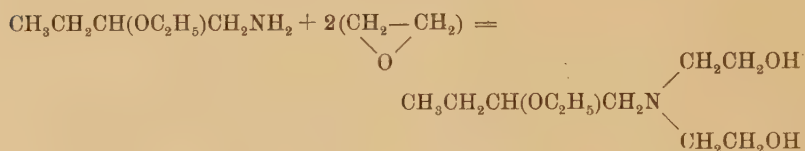
Oxy-äthoxy-Amine:

Charakter	Sekundär	Tertiär
Konstitution	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$
Siedepunkt unter 10 mm	115 — 117° ⁴	158 (11 mm)

¹ Matile, E_{15} : 146 — 148°. ² E_{15} : 190 — 195°. ³ Rückstände. ⁴ E_{15} : 153 — 154°.

Matile hat aber für seine Kondensationen einen Überschuß von 100—200% Aminoäthanol angewandt; folglich muß ihn eine solche Reaktion zum tertiären Amin führen, das, wie wir weiter unten sehen werden, unter einem Druck von 11 mm konstant bei 162° siedet.

Zwei Moleküle Äthylenoxyd wirken auf das β -Äthoxybutylamin ein, unter Bildung der tertiären Base, des Di-(β -Oxäthyl)- β -äthoxybutylamins:



Dieser Körper siedete schon bei der ersten Destillation von einer frappanten Konstanz bei 162° (11 mm) mit einer Ausbeute von 90%.

1. 0,4285 g Substanz gaben 25,35 ccm N₂ (740 mm, 15°).
2. 0,1715 g Substanz gaben 10,1 ccm N₂ (738 mm, 15°).

$$\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N.} \quad \text{Ber.: N } 6,8\%.$$

$$\text{Gef.: N } 6,82\%; \quad 6,78\%.$$

Von dieser tertiären Base wurde ebenfalls das Pikrolonat dargestellt, wie in der oben beschriebenen Weise. Aus Wasser umkristallisiert, erhält man gelbgrüne Nadelchen vom Schmelzpunkt 83—85°.

Um diese teilweise äthylirten Amine mit den vollständig äthylirten vergleichen zu können, wurden sie einer Äthylation nach der zitierten Methode — vgl. Seite 53 — unterworfen. Mittelst einer Mischprobe zur Siedepunktsbestimmung konnte die Identität dieser Körper festgestellt werden.

Um sich ein klares Bild machen zu können, habe ich in den vorstehenden Tabellen die Siedepunkte der betreffenden Amine zusammengestellt.

Bei Betrachtung der obigen Tabellen sehen wir, daß durch Einführung der Äthoxy-Gruppe an Stelle der OH-Gruppe der Siedepunkt sinkt. Folglich muß der Siedepunkt des betreffenden gemischten Amins zwischen den Siedepunkten des hydroxylierten,

bzw. äthylierten Amins liegen. Also kann schon logischerweise der Siedepunkt des von Matile als sekundär bezeichneten β -Oxy-äthyl- β -äthoxybutylamins nicht zwischen 150—160° unter 15 mm Druck liegen.

Matile hat nun allerdings von dieser sog. sekundären Base ein Nitrosamin hergestellt, dessen Siedepunkt mit dem von uns dargestellten Nitrosamin übereinstimmt (Mischprobe).

Seine Produkte scheinen allerdings nicht von einer großen Reinheit gewesen zu sein; denn die darauffolgenden Bromierungen, die Matile mit diesem Amin und dem über das Nitrosamin rektifizierten Amin ausgeführt hat, haben ihm denn auch keine befriedigenden Resultate geliefert.

Zusammenfassung.

Durch ein eingehendes Studium der Reaktion des Äthylenoxyds auf das α -Amino- β -Oxybutan ist es uns gelungen, die entsprechende sekundäre und tertiäre Base herzustellen. Mit Hilfe sorgfältiger Verbrennungsanalysen, deren Richtigkeit von der Eidgenössischen Prüfungsanstalt für Brennstoffe festgestellt wurde, haben wir die Differenzen, die sich aus Matiles und unserer Arbeit ergaben, zu unseren Gunsten aufgeklärt.

Unsere Behauptung wird gestützt durch folgende Beweise:

1. Überführung der Hydroxylgruppe in Äthoxygruppen bei den entsprechenden Aminen. Die so erhaltenen Äthoxyamine konnten, infolge ihrer leichteren Beweglichkeit, gegenüber den dickflüssigen Aminoalkoholen, viel besser gehandhabt, d. h. leichter fraktioniert werden. Die ausgeführten Analysen lieferten denn auch ganz eindeutige Resultate.
2. Durch dieses Beweisverfahren sind wir auf eine neue Synthese unserer gewünschten sekundären Base verfallen und haben die Kondensation des Äthylenoxyds mit dem β -Äthoxybutylamin ausgearbeitet.
3. Diese neuen, gemischten Amine wurden vollständig äthylirt und mittelst des Siedepunktes als identisch befunden mit den früher erhaltenen äthylirten Aminen.

4. Mit Hilfe der dargestellten, betreffenden Nitrosamine wurden die sekundären Basen eindeutig charakterisiert.

Mittelst unseren neuen Synthese konnte der Ring der Beweise, die unsere Behauptungen unterstützen sollten, noch enger geschlossen werden, und es ergibt sich der Schluß daraus, daß Matile alle in Frage kommenden tertiären Amine als sekundär bezeichnet hat.

K. Darstellung von β -Bromäthyl- β -Brombutylamin.



Um zu dem β -Bromäthyl- β -brombutylamin zu gelangen, standen uns, wie aus dem vorhergehenden Kapiteln ersichtlich ist, folgende drei Amine zur Verfügung:

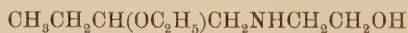
1. β -Oxyäthyl- β -oxybutylamin:



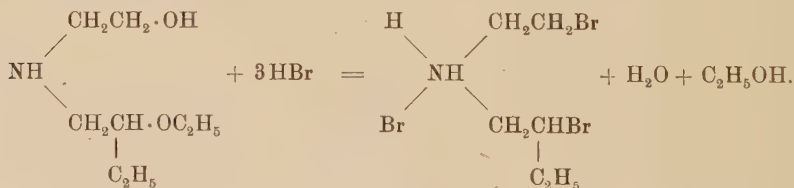
2. β -Äthoxyäthyl- β -äthoxybutylamin:



3. β -Oxyäthyl- β -äthoxybutylamin:



Für diese drei sekundären Amine, die bromiert wurden, war die Reaktion selbst, wie auch ihre Aufarbeitung dieselbe, wie sie im folgenden wiedergegeben wird:



1 Teil Amin wird mit 5 Teilen HBr (d: 1,78) im Bombenrohr während 6—7 Stunden auf 155—160° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft; nachher

in Wasser aufgenommen und mit Tierkohle so lange unter Rückfluß gekocht, bis es farblos geworden ist. Filtriert, wird es von neuem auf dem Wasserbad eingedampft. — Das so gereinigte Bromhydrat bildet eine schwach bräunliche, kristallinische Masse, die sehr hygroskopisch ist. Sie wird sofort in heißem, absolutem Alkohol aufgelöst und die noch heiße Lösung mit absolutem Äther versetzt, bis eine Trübung entsteht. Das Bromhydrat fällt so in Form eines weißen Pulvers aus, das abfiltriert werden kann und auf dem Tonteller getrocknet wird.

Ausgehend von 4 g β -Oxyäthyl- β -Äthoxybutylamin habe ich an rohem Bromhydrat 6,5 g erhalten; nach der Fällung mit Äther verblieben davon noch 3,5 g an weißem Pulver. Die alkohol-ätherische Lösung eingedampft, ergab einen Rückstand von 2,5 g, welcher von neuem mit Äther gefällt, nochmals 2 g an weißem Pulver ergab: Gesamtausbeute 65 %.

Das reine, weiße Bromhydrat ist in Wasser und in Alkohol löslich und von einem Schmelzpunkt, der über 300° liegen muß. Es besitzt daher typischen Salzcharakter.

1. 0,1240 g Substanz gaben 0,2052 g AgBr.

2. 0,1578 g Substanz gaben 0,2613 g AgBr.

$C_6H_{14}NBr_3$. Ber.: Br 70,59 %.

Gef.: Br 70,42 %; 70,47 %.

Aus dem Bromhydrat dieser sekundären Base haben wir das Nitrosamin wie folgt hergestellt:

Die konzentrierte wässrige Lösung des Bromhydrates wird stark salzsauer gemacht und mit einem Überschuß an konzentrierter Natriumnitritlösung versetzt, bis die Bromentwicklung aufgehört hat und sich Wolken von nitrosen Gasen zeigen. Die Lösung wird in gewohnter Weise mit Chloroform extrahiert, der Extrakt getrocknet und das Chloroform abdestilliert. Der Rückstand war zu klein, um destilliert werden zu können, zeigte aber deutlich den Charakter eines Nitrosamins: braunes Öl von würzigem Geruch.

Wir haben versucht, aus diesem Bromhydrat die Base in Freiheit zu setzen. — Zu diesem Zwecke wurde das Bromhydrat in der Kälte mit 50 % iger Kalilauge versetzt. Es bildete sich sofort ein Niederschlag von KBr, welcher abfiltriert wurde. Einige

Tropfen KOH in das Filtrat gegeben, riefen keinen weiteren Niederschlag von KBr mehr hervor. Die Lösung zeigte einen typischen aminähnlichen Geruch und wurde mit Benzol extrahiert, das über Na_2SO_4 getrocknet wurde. Nachdem das Benzol abdestilliert war, verblieben einige Kubikzentimeter eines braunen Öls von starkem Amingeruch. Die konzentrierte alkoholische Lösung dieses Öls wurde mit einer heißen alkoholischen Lösung von Pikrolonsäure versetzt; es bildete sich sofort ein Niederschlag von gelben Kristallen, die zur weiteren Reinigung aus heißem Wasser umkristallisiert wurden; der Schmelzpunkt liegt bei $148-150^\circ$.

0,1100 g Substanz gaben 10,3 ccm N_2' (722 mm, 18°).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_5\text{Br}_2$. Ber.: N 10,71 %.

Gef.: N 10,44 %.

Wie die obige Analyse des Pikrolonats beweist, ist es uns also gelungen, aus dem Bromhydrat unseres sekundären dibromierten Amins die Base in Freiheit zu setzen. Dieses freie Amin wurde sofort zur Aufbewahrung in ein Reagensglas eingeschmolzen und war ein Öl von klarer, durchsichtiger und brauner Farbe. Nach Verlauf von drei Tagen bemerkten wir jedoch einen feinen kristallinen Niederschlag. Die Beobachtungen früherer Forscher in bezug auf die Unbeständigkeit halogenierter, freier Amine scheint sich also auch auf unser Amin in Anwendung bringen zu lassen. — Es tritt wahrscheinlich Rückbildung eines Bromhydrates ein.

Als eine sehr wichtige Schlußfolgerung der in diesem Kapitel behandelten Bromierungen ergibt sich, daß sich die Bromhydrate der drei verschiedenen Amine — Oxamine, Äthoxyamine und Oxyäthoxyamine — in jeder Beziehung gleich verhalten.

L. Bromierung der tertiären Amine.

Di-(β -Bromäthyl-) β -Brombutylamin.



Da wir bei der Herstellung der drei verschiedenen sekundären Amine — hydroxyliert, äthyliert und gemischt — jeweils zur selben Zeit die entsprechenden tertiären Amine erhielten, so entschlossen wir uns dieselben ebenfalls einer Bromierung zu unterwerfen.

Wie bei den verschiedenen sekundären Aminen, blieb auch hier für die drei tertiären Amine die Reaktion und Aufarbeitung dieselbe:

1 Teil Amin wird mit 6 Teilen HBr (d: 1,78) im Bombenrohr während 9 Stunden auf 170—175° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft, nachher in Wasser aufgelöst und mit Tierkohle unter Rückfluß gekocht. Nach dem Filtrieren wird es von neuem auf dem Wasserbad eingedampft. — Das so gereinigte Bromhydrat hat dasselbe Aussehen, wie das sekundäre Amin: es bildet eine kristallinische und sehr hygroskopische Masse, die zur weiteren Reinigung sofort in heißem, absolutem Alkohol aufgelöst und mit absolutem Äther in der bekannten Weise gefällt wird.

Im Falle des Di-(β -Oxyäthyl)- β -äthoxybutylamins wurden 7 g an rohem Bromhydrat erhalten, resp. 5 g an reinem Produkt nach der Fällung mit Äther, was einer Ausbeute von 57 % entspricht.

Das Bromhydrat ist gleich wie das sekundäre in Wasser und in Alkohol löslich. Auch hier muß der Schmelzpunkt über 300° liegen; bei ca. 200° bräunt sich das Produkt.

0,1375 g Substanz gaben 0,2306 g AgBr.

$C_8H_{17}NBr_4$. Ber.: Br 71,59 %.
Gef.: Br 71,37 %.

Beim Versetzen der wässerigen Lösung des Bromhydrates mit n/10 Natriumpikratlösung fällt das Pikrat des tribromierten Amins in Form von gelben, filzigen Büscheln aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser fängt das Produkt an sich zu bräunen bei 260° und ist geschmolzen bei 266—268°.

0,1262 g Substanz gaben 0,1182 g AgBr.

$C_{14}H_{19}O_7N_4Br_3$. Ber.: Br 40,33 %.
Gef.: Br 39,84 %.

0,1530 g Substanz gaben 13,1 ccm N_2 (723 mm, 17°).

$C_{14}H_{19}O_7Br_3$. Ber.: N 9,41 %.
Gef.: N 9,59 %.

Um die freie tertiäre Base aus diesem Bromhydrat zu erhalten, wurde letzteres genau gleich behandelt wie das Bromhydrat des sekundären dibromierten Amins. Wir erhielten dabei ein schweres

Öl von einem widerlichen Amingeruch. Beim Versuche jedoch, dasselbe zwecks Reinigung zu destillieren, trat unter 11 mm Druck bei ca. 160° eine spontane Zersetzung ein.

Die Bromhydrate des sekundären wie auch des tertiären Amins (bromiert) einmal rein, sind nicht nicht mehr hygroskopisch, sondern bilden ein absolut trockenes, kristallinisches Pulver. Bromierungen, die wir im großen in einem Autoklaven durchführen wollten, zeigten insofern negative Resultate, als entweder das Thermometerrohr des Autoklaven (aus Eisen) durchgefressen wurde, oder dann die Bromwasserstoffsäure so stark auf die Autoklavenwandungen eingewirkt hatte, daß unsere Produkte ganz mit Eisenbromür verunreinigt waren. Wir haben verschiedene Versuche unternommen, diesen anorganischen Körper zu beseitigen, die uns aber leider in keinem Falle ein ganz eisenfreies Bromhydrat lieferten, so daß wir wieder zu den Bromierungen im Bombenrohr zurückkehrten.

M. Die Ringbildung von Perkin.

Die Versuche dieses Kapitels wurden zu dem Zwecke unternommen, um die Reaktionen bezüglich der Ringbildung kennen zu lernen und dann auch, um die Angaben Perkins nachzuprüfen.

Analog zu unserem Falle besteht die Schwierigkeit hauptsächlich in der Darstellung der Ausgangsprodukte; also nicht in der Ringbildung selbst.

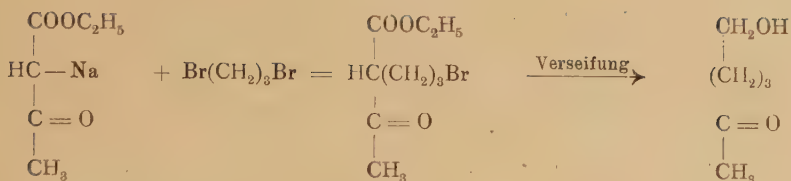
1. Darstellung des Methylpentamethylendibromids¹.



Der zur Darstellung dieses Körpers notwendige Acetobutylalkohol wurde zuerst nach Lipp² dargestellt, durch Einwirkung von Trimethylendibromid auf Acetylessigester mit darauffolgender Verseifung:

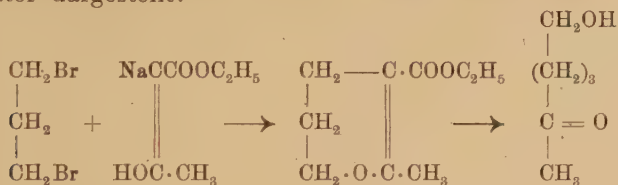
¹ Die Darstellung dieses Körpers wurde von Herrn Dr. S. Janett, Privatassistent von Herrn Prof. Dr. M. de Montmollin, ausgeführt, dem ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank aussprechen möchte.

² A. 289, 182 (1896).



Ausgehend von 108 g Acetessigester und 170 g Trimethylen-
dibromid wurden 31 g Acetobutylalkohol erhalten, was einer Aus-
beute von 32 % entspricht (berechnet auf den Acetessigester).

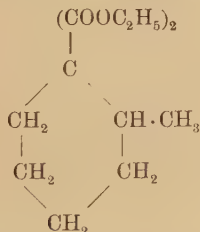
In einem zweiten Versuche wurde der Acetobutylalkohol nach
der Methode von Perkin¹ über den Methyldehydrohexoncarbon-
säureester dargestellt:



Die Ausbeute an Acetobutylalkohol nach diesem Verfahren
war befriedigend. Doch ist der Grund dafür in der Anhydrid-
bildung des Alkohols zu suchen, die sich während der Destillation
desselben vollzog.

Die weiteren Reaktionen, die zum Methylpentamethylen-
dibromid führten, vollzogen sich ohne jegliche Schwierigkeiten und fast
quantitativ.

2. Darstellung des Methylhexamethylen- dicarbonsäureäthers².



¹ Soc. 55, 331 (1889). Siehe auch die diesbezüglichen Ausführungen im
theoretischen Teil Seite 16.

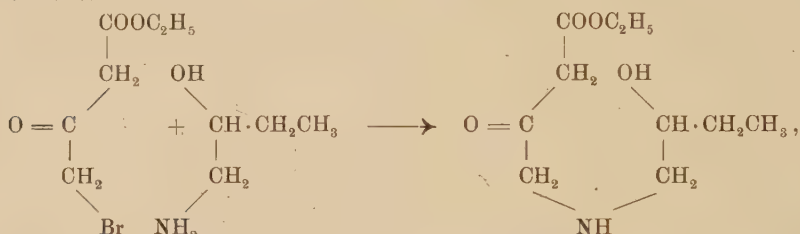
² loc. cit.

Dieses Produkt wurde genau nach den Angaben von Perkin dargestellt und in einer Ausbeute von 75 % erhalten. Der Siedepunkt meines Körpers war identisch mit dem von Perkin gefundenen: 260—265°.

N. Anhang.

Kondensationsversuche mit γ -Bromacetessigsäureester und γ -Chloracetessigsäureester.

Als Anhang zu dieser Arbeit haben wir diese Versuche mit dem 1,2-Aminobutanol und diesen Estern ausgeführt, in der Hoffnung, ein Kondensationsprodukt nach folgender Gleichung erhalten zu können:



das als Ausgangsprodukt für β , γ -Piperinderivate eine interessante Rolle spielen könnte.

1. Darstellung von γ -Bromacetessigsäureäthylester.

Der Bromacetessigsäureester wurde nach Conrad¹ aus Brom und Acetessigester hergestellt mit einer Ausbeute von 39 %. Laut Literaturangabe soll das Produkt bei 125° (10 mm) konstant sieden, währenddessen ich immer ein Produkt erhielt, das unter 11 mm Druck zwischen 104—110° übergang.

2. Darstellung des γ -Chloracetessigsäureäthylesters.

Dieser Ester wurde nach der Methode von Hamel² aus Monochloressigester dargestellt. Die Ausbeute betrug 56 %. Siedepunkt: 100—103° (12 mm).

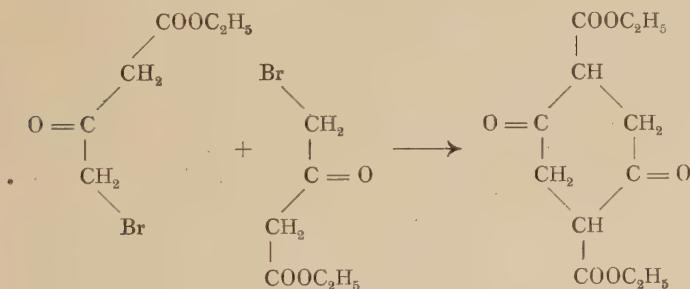
¹ B. 29, 1042 (1896).

² Bl. 29, 390.

3. Kondensationsversuche mit α -Amino- β -Oxybutan.

Zu diesem Zwecke wurde zum Amin die berechnete Menge Halogenacetessigester zugegeben. Es trat starke Erwärmung auf unter Bildung eines braunroten, gelatinösen Produktes. Gibt man hierauf die berechnete Menge Natrium, aufgelöst in absolutem Alkohol, hinzu, so löst sich zuerst das Reaktionsprodukt auf und bald darauf tritt ein Niederschlag von NaBr auf, von welchem man abfiltriert. Im Filtrat scheiden sich alsbald glänzende, grün-gelbe Kristallblättchen aus, Schmelzpunkt 124—125°. Aus dem Filtrat wird der Alkohol abgedampft und der Rückstand weist unverändertes Aminobutanol auf.

Die Reaktion ist also nicht im obigen Sinne verlaufen, sondern es haben sich zwei Moleküle Halogenacetessigester kondensiert zum Succinylobernsteinsäureester:



In der Literatur fand ich diese Bildung bestätigt durch die Ausführungen bei Wedel¹ und Mewes², die beide den Succinylobernsteinsäureester aus Bromacetessigester und Natriumäthylat darstellten.

Ich habe den Succinylobernsteinsäureester auch erhalten bei der alleinigen Mischung von Amin und Halogenacetessigester, d. h. also ohne Zugabe von Na-Äthylat, so daß seine Bildung schon in einer basischen Umgebung zustande kommt.

¹ A. 219, 94.

² A. 245, 72.

O. Zusammenfassung und Schlußfolgerung.

Wie schon am Schlusse des theoretischen Teiles erwähnt worden ist, bestand die Hauptaufgabe dieser Arbeit darin, ein Verfahren zur Herstellung von β -Bromäthyl- β -Brombutylamin auszuarbeiten, um dasselbe in genügenden Quantitäten erhalten zu können, damit es als Ausgangsprodukt synthetischer β, γ -Piperidinderivate aufgefaßt werden kann.

Mit Hilfe dieses sekundären Dibromids und Malonsäurediäthylesters sollte der Ringschuß im Sinne Perkins durchgeführt werden.

Da von Matile auf demselben Gebiete schon gearbeitet worden war, hatte ich, als sein Nachfolger, seine Resultate nachzuprüfen.

Durch ein eingehendes Studium der Reduktion von Nitrobutanol ist es uns gelungen das Aminobutanol in einer guten Ausbeute herzustellen. — Durch Reduktion des Propionaldehydcyanhydrins könnte dieses Produkt noch rascher gewonnen werden, sobald diese Reaktion eingehender studiert sein wird.

Die Differenzen, die zwischen dieser Arbeit und derjenigen Matiles, die in Frage kommenden Amine betreffend, bestanden, sind bereits in der Spezialzusammenfassung auf Seite 61 erörtert worden.

Die einfachste und eleganteste Methode zum sekundären Amin zu gelangen, welches nachher der Bromierung unterworfen werden soll, ist diejenige ausgehend vom β -Äthoxybutylamin. Sobald es gelingen wird, in diesem Falle vom Butylalkohol ausgehen zu können, statt die teuren Methoden von Grignard anwenden zu müssen, wird diese Synthese noch an Interesse gewinnen.

Was die Darstellung des β -Bromäthyl- β -Brombutylamins anbetrifft, so kann nun nach unseren Angaben dieser Körper jederzeit im großen hergestellt werden. Die wahre Technik in diesem Falle wäre, mit einem säurefesten Autoklaven arbeiten zu können.

Die Bromierungen, die mit unseren drei Aminen vorgenommen wurden, führten uns jedesmal zu demselben Bromhydrat, das, einmal gereinigt, ein trockenes, kristallinisches Pulver von typischem Salzcharakter darstellt (hoher Schmelzpunkt). Mit Hilfe von Derivaten — Nitrosamin und Pikrolonat — und deren Analysen wurde dessen Identität mit absoluter Sicherheit festgestellt. Ebenso

zeigten die Analysen der bromierten tertiären Amine und Derivate eindeutige Zahlen.

Betreffend die Ringbildung haben wir die Angaben von Perkin nachgeprüft und gesehen, daß sie den Tatsachen entsprechen. Wenn wir auch keine Zeit mehr hatten, die analoge Reaktion mit unserem Dibromprodukt durchzuführen, so glauben wir mit Bestimmtheit sagen zu können, daß dieser Ringbildung im eigentlichen Sinne nun nichts mehr im Wege steht: Ausgangsprodukte, wie auch deren Reaktionen selbst, liegen nun klar und eindeutig vor uns.

Verzeichnis der neuen Körper.

	Seite
Pikrolonat des α -Amino- β -Oxybutans	40
β -Oxyäthyl- β -Oxybutylamin	49
Nitrosamin obigen Körpers	51
Di-(β -Oxyäthyl-) β -Oxybutylamin	50
β -Äthoxyäthyl- β -äthoxybutylamin	53
Nitrosamin obigen Körpers	54
Di-(β -Äthoxyäthyl-) β -Äthoxybutylamin	54
Pikrolonat des β -Äthoxybutylamins	55
Pikrolonat des Di- β -Äthoxybutylamins	57
β -Oxyäthyl- β -äthoxybutylamin	58
Pikrolonat obigen Körpers	58
Nitrosamin von β -Oxyäthyl- β -äthoxybutylamin	58
Di-(β -Oxyäthyl-) β -äthoxybutylamin	60
Pikrolonat obigen Körpers	60
β -Bromäthyl- β -Brombutylamin (Bromhydrat)	62
β -Bromäthyl- β -Brombutylamin (freie Base)	63
Pikrolonat obigen Körpers	64
Nitrosamin von β -Bromäthyl- β -Brombutylamin	63
Di-(β -Bromäthyl-) β -Brombutylamin	64
Pikrat obigen Körpers	65
Di-(β -Oxyäthyl-) β -Brombutylamin (Bromhydrat)	52



